

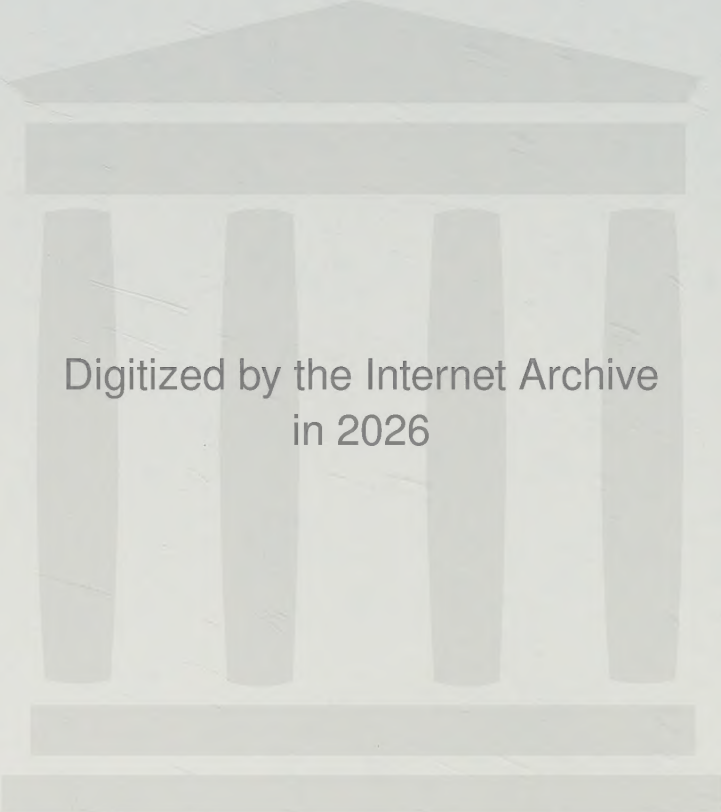
**6-METHOXY-2H-PYRAN-3(6H)-ON
ALS BAUSTEIN ZUR SYNTHESE 2,3-, 3,4-, 4,5-
UND 5,6-ANELLIERTER PYRANDERIVATE**

BERNHARD WÜNSCH

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554822_0006

6-METHOXY-2H-PYRAN-3(6H)-ON
ALS BAUSTEIN ZUR SYNTHESE 2,3-, 3,4-, 4,5-
UND 5,6-ANELLIERTER PYRANDERIVATE

Dissertation der
Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von

Bernhard Wunsch
aus Gröbenzell

München 1987

1. Berichterstatter Prof. Dr. F. Eiden
2. Berichterstatter Prof. Dr. Th. Severin
Tag der mündlichen Prüfung: 15. 7. 1987
Die Dissertation wurde am 27. 5. 1987
der Fakultät zur Beurteilung
eingereicht

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut
für Pharmazie und Lebensmittelchemie der
Ludwig-Maximilians-Universität München
auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Professor Dr. F. Eiden.

Für seine großzügige Unterstützung und stets
wohlwollende Hilfe danke ich Herrn Professor
Eiden sehr herzlich.

Ich danke Frau I. Stekker und Frau K. Fritsch für die Anfertigung der ^1H -NMR-Spektren und CHN-Analysen sowie Herrn Dr. H. Lerche und Frau E. Visintainer für die Aufnahmen der Massen- und ^{13}C -NMR-Spektren.

Mein besonderer Dank gilt Frau A. Dimmerling für ihre engagierte Mitarbeit im Labor sowie Herrn Dr. J. Schünemann für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen.

Der Fa. Kali-Chemie, Hannover, danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der pharmakologischen Prüfungen.

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Theoretischer Teil	
1. Einleitung	1
2. Problemstellung	7
3. Ausgangsverbindungen	10
3.1. Darstellung der Ausgangsverbindungen	10
3.2. Konformationen der Methoxypyranone	
<u>24</u> und <u>25</u>	14
3.3. Der Anomere Effekt	15
3.4. Bisher beschriebene Umsetzungen mit	
<u>24</u> und <u>25</u>	17
4. 5,6-Dihydro-6-methoxy-2H-pyran-3(4H)-on <u>25</u>	20
4.1. Reaktionen des Methoxypyranons <u>25</u>	20
4.1.1. Indolsynthese nach Fischer	20
4.1.2. Friedländer Chinolinsynthesen	23
4.1.3. Deprotonierungsversuche mit LDA	31
4.2. Darstellung und Umsetzung der	
Schiff'schen Base <u>58</u>	33
4.3. Enamine des Methoxypyranons <u>25</u>	37
4.3.1. Darstellung und Isomerenverteilung	38
4.3.2. Cycloaddition mit dem Morpholin-Enamin <u>64 A</u>	41
4.3.3. Acylierung des Morpholin-Enamins <u>64 A</u>	
mit Diketen und Folgereaktionen	45
4.4. Darstellung, Struktur und Umsetzungen	
des Silylenolethers <u>Δ^3-84</u>	55

5.	Diels-Alder Reaktionen mit dem Methoxy- pyranon <u>24</u> und Umsetzungen der Cyclo- addukte	64
5.1.	<u>24</u> als Dienophil: Reaktivitätsabschätzung	64
5.2.	2,3-Dimethylbutadien als Dien	65
5.3.	1-Diethylaminobutadien als Dien	69
5.4.	1,3-Diphenylisobenzofuran als Dien	72
5.5.	Benz[g]isochinoline aus <u>110</u>	75
5.6.	Das Aminofuran <u>118</u> als Dien	83
5.7.	Das Isochromanon <u>52</u> als Synthesebaustein	89
5.7.1.	Umsetzung mit dem Acetamidacetal <u>122</u>	89
5.7.2.	Umsetzung mit dem Formamidacetal <u>132</u>	99
5.7.3.	Friedländer Chinolinsynthesen mit <u>52</u>	101
5.7.4.	Umsetzung mit Bromacetyl bromid	105
5.7.5.	Versuch der Überführung in das Isochinolin <u>151</u>	110
6.	5,6-Anellierungen des Methoxypyranons <u>24</u>	115
6.1.	Darstellung, Konfiguration und Konfor- mation 5,6-anellierter Pyranone	115
6.1.1.	Darstellung des Pyrano-dioxans <u>165</u>	115
6.1.2.	Konfiguration des Pyrano-dioxans <u>165</u> und analoger Schwefelderivate	120
6.1.3.	Konformation des Pyrano-dioxans <u>165</u>	124
6.1.4.	Darstellung weiterer 5,6-anellierter Pyranone	128

	Seite
6.2. Das Pyrano-dioxan <u>165</u> als Synthese- baustein	134
6.2.1. Indolsynthese nach Fischer	135
6.2.2. Friedländer Chinolinsynthese	136
6.2.3. Enamine des Pyrano-dioxans <u>165</u> : Darstel- lung, Isomerenverteilung und Reaktionen	137
6.2.4. Silylenolether des Pyrano-dioxans <u>165</u> : Darstellung, Isomerenverteilung und Reaktion	143
6.2.5. Vergleich des Pyrano-dioxans <u>165</u> mit dem Methoxypyranon <u>25</u>	146
6.2.6. Reduktion des Pyrano-dioxans <u>165</u>	148
6.2.7. 7-Amin-substituierte Pyrano-dioxane	149
7. Oxaphencyclidin-Derivate	152
7.1. Brylants' Reaktion mit dem Methoxy- pyranon <u>25</u>	153
7.2. Brylants' Reaktion mit dem Pyrano- dioxan <u>165</u>	156
8. Pharmakologische Untersuchungen	158
8.1. Prüfung auf zentrale Wirkungen	158
8.1.1. Verhaltensbeobachtung nach Irwin	159
8.1.2. "Writhing"-Test: Prüfung auf analgetische Wirksamkeit mit und ohne Naloxon sowie Erstellung der ED ₅₀	159



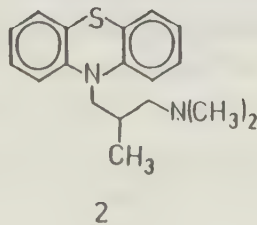
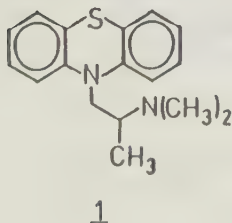
	Seite
8.1.3. Prüfung auf antidepressive Wirksamkeit (Reserpin-Umkehr-Test)	161
8.1.4. Beeinflussung der Hexobarbital-Narkose- Dauer	161
8.2. Untersuchung der Wirkungen von <u>116e</u> , <u>123</u> , <u>148</u> und <u>149</u>	162
8.2.1. Wirkungen des Tetrahydroisochinolin- Derivats <u>116e</u>	163
8.2.2. Wirkungen des Acetanilids <u>148</u>	164
9. Zusammenfassung	165
Experimenteller Teil	
1. Formelverzeichnis	173
2. Allgemeine Angaben zu den chemischen Untersuchungen	180
3. Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen	182
4. Allgemeine Angaben zu den pharmakolo- gischen Untersuchungen	267
5. Experimentelle Angaben zu den pharmako- logischen Untersuchungen	269
Literaturverzeichnis	273

THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung

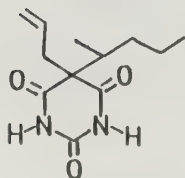
Veränderungen der Wirkungsstärke oder des Wirkprofils eines Arzneistoffmoleküls sind z.B. durch Verlängern oder Verkürzen einer aliphatischen Kette, Anellieren eines Benzolrings, Substitution mit einem elektronenziehenden oder -abgebenden Substituenten zu erreichen, aber auch durch Austausch eines Kohlenstoff- oder Stickstoffatoms gegen ein Sauerstoffatom oder durch Herausschneiden einer Partialstruktur.

So läßt sich beispielsweise die mittlere Tagesdosis des Neuroleptikums Promethazin 1 (200 - 1000 mg, oral) durch Verlängerung der Seitenkette um eine CH_2 -Einheit zum Alimemazin 2 auf ein Zehntel (10 - 75 mg, oral) reduzieren. Außerdem tritt beim Alimemazin 2 die Antihistaminwirkung stärker zu Tage, die schlafanstoßende Wirkungskomponente von Promethazin 1⁺⁾ geht dagegen verloren¹⁾.

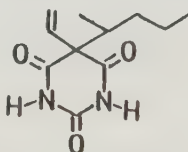


⁺⁾ Promethazin 1 wird auch als Zusatzmedikation bei schweren Schlafstörungen verwendet.

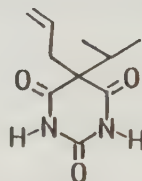
Durch Verkürzen entweder der Allyl- oder der s-Pentyl-Seitenkette im Einschlafmittel Secobarbital 3 verlängert sich die hypnotische Wirkdauer, so daß die Barbiturate Vinylbital 4 und Aprobarbital 5 als Durchschlafmittel brauchbar werden²⁾.



3

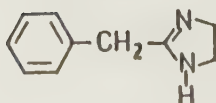


4

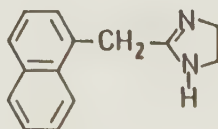


5

Auf Grund seiner α -sympatolytischen Eigenschaften wird Tolazolin 6 als Vasodilatator bei peripheren Durchblutungsstörungen eingesetzt. Naphazolin 7, das sich vom Tolazolin 6 nur durch einen zusätzlich anellierten Benzolring unterscheidet, besitzt dagegen α -sympathomimetische Eigenschaften und wird als Vasokonstriktor zum Abschwellen der Nasenschleimhaut angewendet³⁾.

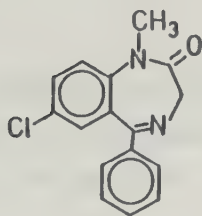


6

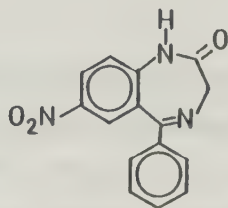


7

Ersatz des Chloratoms im Tranquilizer Diazepam 8 gegen eine Nitrogruppe führt zum Schlafmittel Nitrazepam 9, das bei sonst gleichen pharmakologischen Qualitäten über besonders ausgeprägte schlafanstoßende Eigenschaften verfügt⁴⁾.

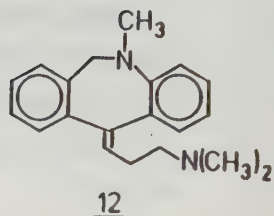
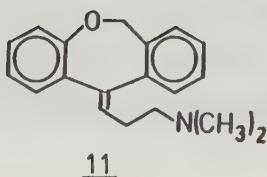
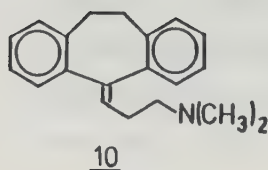


8



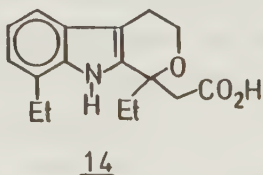
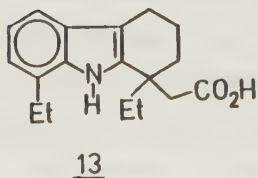
9

Die beiden tricyclischen Antidepressiva Amitriptylin 10 und Doxepin 11 stellen ein anschauliches Beispiel für eine Wirkprofiländerung durch CH_2/O -Austausch dar: Bei beiden lassen sich die antidepressiven Eigenschaften auf eine Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin zurückführen. Jedoch besitzt das Oxaderivat 11 eine höhere Affinität zum noradrenergen α_1 -Rezeptor, womit eine gesteigerte zentral dämpfende Wirkung zusammenhängt. Andererseits resultiert aus der geringeren Affinität des Doxepins 11 zum Acetylcholin-Rezeptor eine deutliche Verminderung der atropinartigen Nebenwirkungen, wie Miktionsstörungen und Mundtrockenheit⁵⁾.

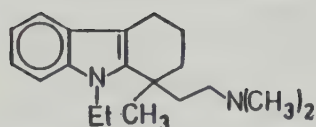


Das entsprechende Azaderivat Elantrin 12 verfügt dagegen über so ausgeprägte anticholinerge Eigenschaften, daß es zur Reduzierung von Tremor und Rigidität bei der Parkinsonschen Krankheit angewendet werden kann⁶⁾.

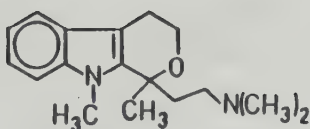
Eine Wirkungsverstärkung durch CH_2/O -Austausch findet man bei Antiphlogistika vom Indoltyp: Bei wesentlich geringerer ulcerogener Wirkung entfaltet das Oxa-Derivat 14 ca. die doppelte antiphlogistische Aktivität⁷⁾.



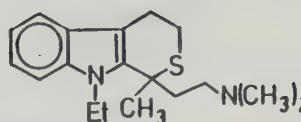
Der umgekehrte Effekt (Wirkungsabschwächung durch CH_2/O -Austausch) ist bei Antidepressiva vom Indoltyp beobachtet worden. Hier zeigt das Carba-Derivat 15 einen ca. vierfach stärkeren antidepressiven Effekt als das Oxa-Derivat 16⁸⁾.



15



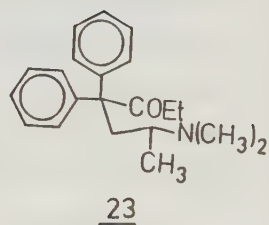
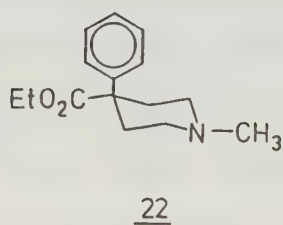
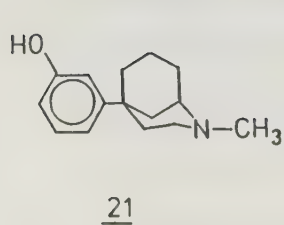
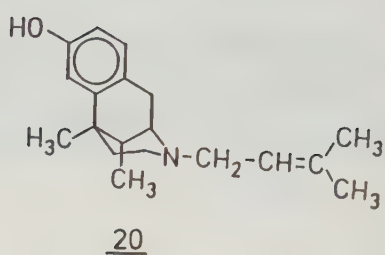
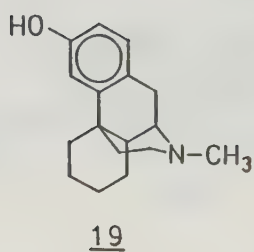
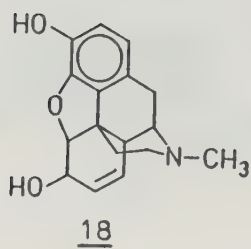
16



17

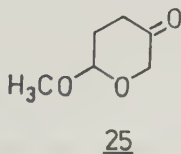
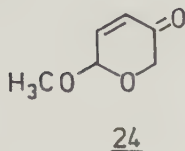
Während die antidepressive Wirkung des Oxa-Derivats 16 auf einer Noradrenalin und Serotonin reuptake-Hemmung beruht, hängt die antidepressive Wirkung des entsprechenden Thia-Analogen 17 mit einer selektiven Hemmung der neuronalen Noradrenalin Wiederaufnahme zusammen⁹⁾.

Als besonders fruchtbar hat sich die Synthese von Morphinfragmenten bei der Suche nach neuen Verbindungen mit Morphin-ähnlichen analgetischen Eigenschaften erwiesen. So wurden z.B. das Morphinan-Derivat Levorphanol 19, das Benzomorphan-Derivat Pentazocin 20¹⁰⁾ sowie das Arylmorphan 21¹¹⁾ als wertvolle Analgetika entdeckt. Obwohl unabhängig von der Morphinstruktur entwickelt¹²⁾ passen auch die Analgetika Pethidin 22 und Methadon 23 gut zu dem Prinzip der Arzneistoffgewinnung durch Herausschneiden und Derivatisieren von Partialstrukturen.

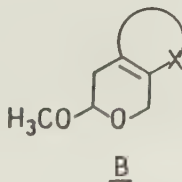
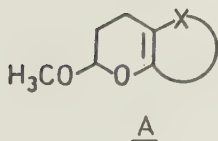


2. Problemstellung

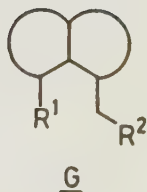
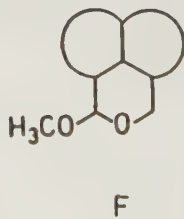
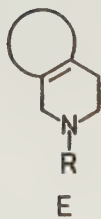
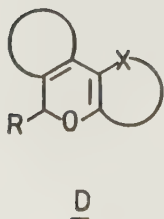
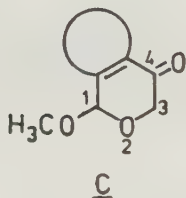
Meine Aufgabe war es, die beiden gut zugänglichen Methoxypyranone 24 und 25 als Synthesebausteine für ZNS-Wirkstoffe zu erproben und ausgewählte Vertreter der dargestellten Verbindungen auf zentrale Wirkungen zu prüfen.



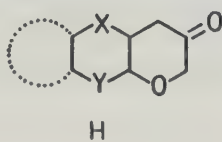
Mit dem hydrierten Methoxypyranon 25 sollte der gezielte Aufbau ringverknüpfter Verbindungen der Formeln A (2,3-Anellierung) und B (3,4-Anellierung) versucht werden.



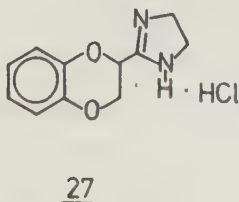
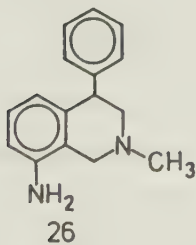
Cycloadditionen mit dem Methoxypyranon 24 und anschließende Aromatisierungen sollten Isochromanone (C) liefern, die nach 3,4-Anellierungen zu angular verknüpften Pyranen (D), durch O/N-Austausch zu Isochindolinen (E) und durch 4,4a,5-Anellierungen zu Heterophenalen (F) führen sollten. Die Öffnung des Pyranrings in F sollte versucht werden.



Schließlich war vorgesehen, 5,6-anellierte Pyrane (H) aus 24 durch Michael-Addition und Umacetalisierung aufzubauen und ihre Eignung zur Synthese von ZNS-Wirkstoffen zu untersuchen.



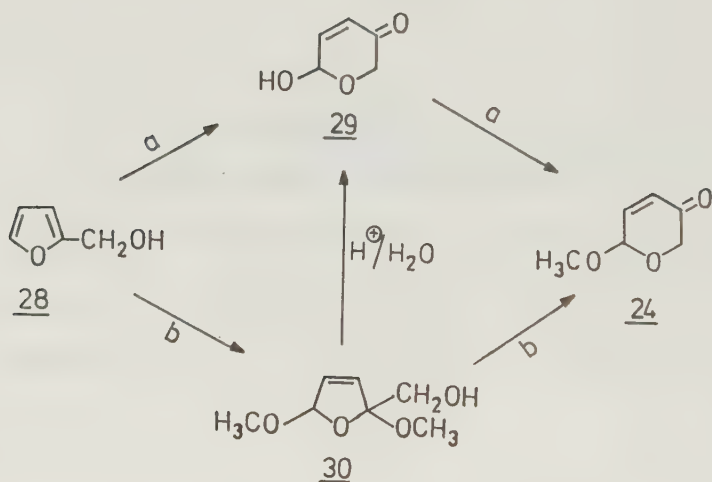
Bei den Umsetzungen sollte besonderes Augenmerk einerseits auf Oxa-Analoga von ZNS-Wirkstoffen gerichtet werden; andererseits sollten das Grundgerüst (Tetrahydroisochinolin) des Antidepressivums Nomifensin 26¹³⁾ sowie eine Teilstruktur (Dioxanring) des ebenfalls antidepressiv wirksamen Idazoxan·HCl 27¹⁴⁾ als Synthesemodelle dienen.



3. Ausgangsverbindungen

3.1. Darstellung der Ausgangsverbindungen

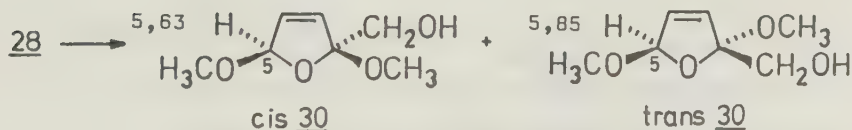
Das 6-Hydroxy-2H-pyran-3(6H)-on 29 läßt sich durch oxidative Ringerweiterung aus Furfurylalkohol 28 gewinnen.



Oxidationsmittel mit saurem Charakter (m-Chlorperbenzoesäure¹⁵⁾, Peressigsäure¹⁵⁾, Pyridiniumchlorochromat¹⁶⁾ und N-Bromsuccinimid¹⁷⁾) liefern in einem Schritt das Hydroxypyranon 29 (Weg a). Die Methylierung zum Methoxy-Derivat 24 gelingt dann mit Orthoameisensäure-methylester unter Lewis-Säure-Katalyse ($\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ oder SnCl_4). Die auf diesem Weg erhaltenen Ausbeuten

an 24 sind allerdings mäßig, da Acetalisierung der Carbonylgruppe sowie Addition von Alkohol an die Doppelbindung als Nebenreaktionen zu beobachten sind¹⁸⁾. Zur Vermeidung dieser Nebenreaktionen schlagen Sisk und Hutchinson¹⁹⁾ die Ringerweiterung des Dihydro-dimethoxyfurfurylalkohols 30 (leicht zugänglich durch anodische Oxidation²⁰⁾ oder Brom/Methanol-Behandlung¹⁸⁾ von Furfurylalkohol) in Ameisensäure vor (Weg b). Einem japanischen Patent²¹⁾ zufolge soll die Ringerweiterung von 30 zu 24 auch mit konzentrierter H_2SO_4 /Benzol, p-Toluolsulfonsäure oder sauren Ionenaustauschern möglich sein.

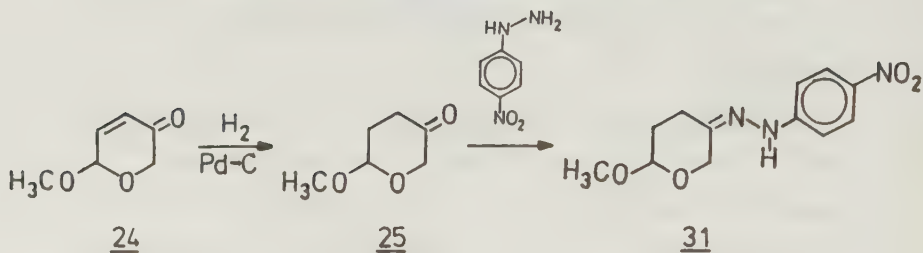
Zur Darstellung des Methoxypyranons 24 entschied ich mich für Weg b und erhielt durch eine modifizierte Brom/Methanol-Oxidation von Furfurylalkohol eine Diastereomerenmischung von cis 30 und trans 30 (86,3 %).



Es gelang mir die beiden Isomere chromatographisch zu trennen und mit Hilfe der chemischen Verschiebungen

der 5-C-Protonen in den ^1H -NMR-Spektren den Formeln cis 30 und trans 30 zuzuordnen⁺).

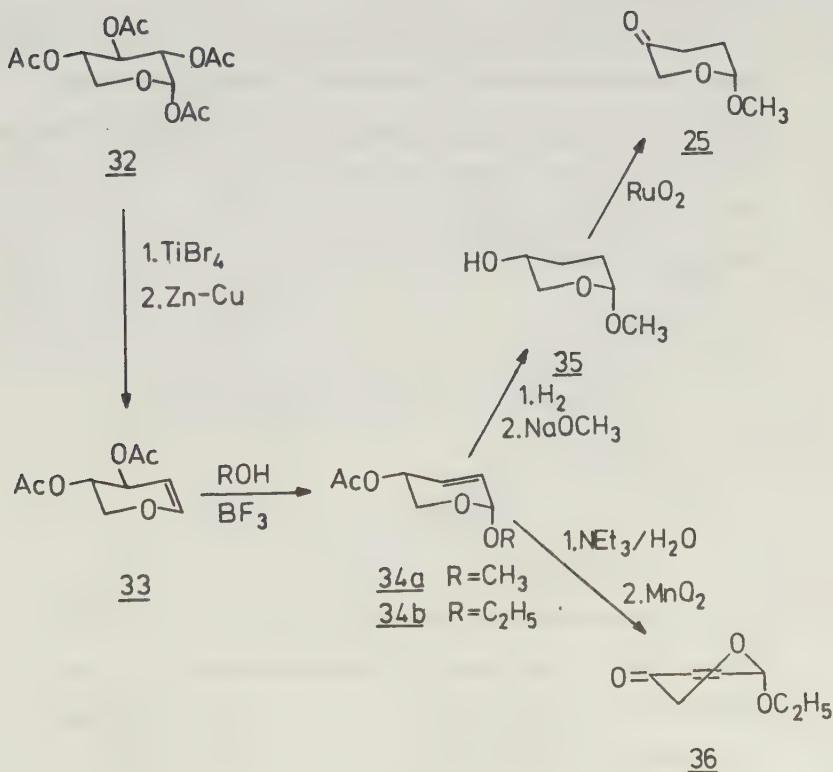
Mit Ameisensäure ließ sich 30 (cis/trans-Mischung) wie angegeben¹⁹⁾ zum Methoxypyranon 24 in guter Ausbeute (72,1 %) umlagern. Nach Hydrierung⁺⁺⁾ von 24 konnte das gesättigte Methoxypyranon 25 direkt sowie in Form seines kristallinen p-Nitrophenylhydrazons 31 charakterisiert werden.



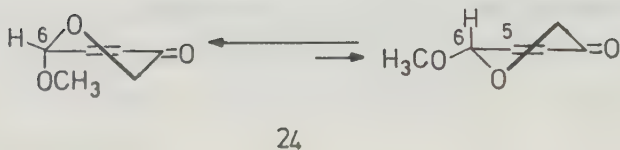
⁺) Der Alkohol cis 30 kann durch Verseifung (Natrium-methanolat) des kristallinen (cis-2,5-Dihydro-2,5-dimethoxyfurfuryl)-benzoats gewonnen werden²²⁾, dessen Konfiguration durch eine Röntgenstrukturanalyse²³⁾ abgesichert ist.

⁺⁺⁾ Methoden zur Hydrierung von 24 sind bereits veröffentlicht worden^{24a-d)}.

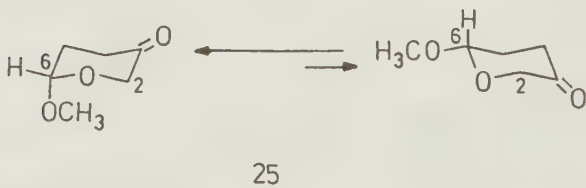
Eine chirale Synthese des gesättigten Methoxypyranons 25 ($[\alpha]_D = -140,9^\circ$) ist - ausgehend von D-Tetra-O-acetylxylopyranose 32 über die Zwischenstufen 33, 34a und 35 möglich²⁵). Alkalische Hydrolyse von 34b mit anschließender Oxidation (MnO_2) ergibt das chirale Ethoxypyranon 36 ($[\alpha]_D = +4,55^\circ$ für das Semicarbazon)²⁶).



3.2. Konformationen der Methoxypyranone 24 und 25



Bedingt durch den Anomeren Effekt (s. Kap. 3.3.) wird das Gleichgewicht bei 24 deutlich auf die Seite des Konformeren mit der pseudoaxialen CH₃O-Gruppe verschoben. Dies beweist die Kopplungskonstante $J_{H^5/H^6} = 3,3 \text{ Hz}$, die für ein pseudoaxiales Proton wesentlich kleiner ausfallen würde^{18,26}).



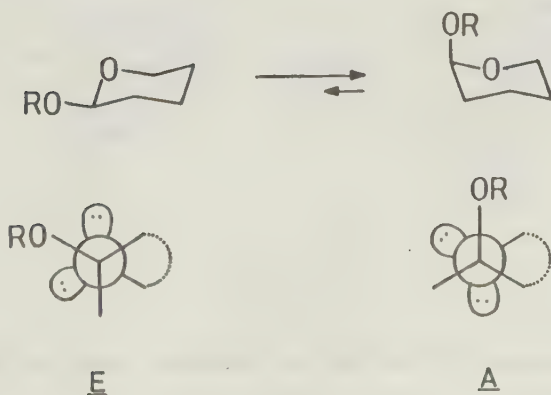
Im ¹H-NMR-Spektrum des Perhydro-methoxypyranons 25 findet man ein komplexes Aufspaltungsmuster für die Protonen am 2-C, 4-C und 5-C. Dies, sowie die Aufspaltung des anomeren 6-C-Protons zu einem Triplet, dessen Aufspaltungsmuster und Kopplungskonstante (4 Hz) durch gleichartige Kopplung zum axialen sowie äquatorialen 5-C-Proton hervorgerufen wird, ist nur mit einer konformativen

Fixierung (axiale CH_3O -Gruppe, bedingt durch den Anomeren Effekt) vereinbar.

Da sich der Anomere Effekt nicht nur auf die Konformationen der beiden Methoxypyranone 24 und 25 auswirkt, sondern auch die Stereochemie (Konfiguration und Konformation) zahlreicher Produkte beeinflusst, möchte ich kurz auf seine wesentlichen Charakteristika eingehen.

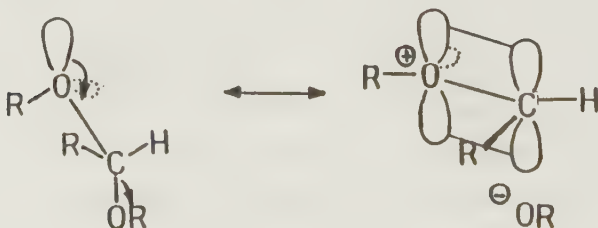
3.3. Der Anomere Effekt

Der Anomere Effekt, den man zur Gruppe der stereo-elektronischen Effekte zählt, wurde zuerst bei Kohlenhydraten beobachtet, woher er auch seinen Namen hat²⁷⁾: Alkoxygruppen am anomeren Kohlenstoffatom von Pyranosiden bevorzugen trotz ungünstiger sterischer Interaktionen die axiale Orientierung gegenüber der äquatorialen.



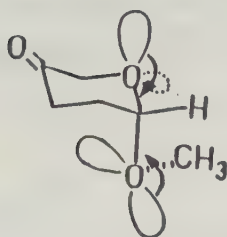
Einsichtig, aber unvollständig, läßt sich dies mit Dipol-Dipol-Abstoßungen (destabilisierender elektronischer Effekt) erklären: Bei äquatorialer Ausrichtung des Substituenten OR (E) bestehen zwei, bei axialer Ausrichtung (A) dagegen nur eine gauche Abstoßung zwischen den freien Elektronenpaaren der beiden Sauerstoffatome²⁸⁾.

Treffender läßt sich der Anomere Effekt mit der Überlappung eines Elektronenpaar-Orbitals eines Sauerstoffatoms mit dem antibindenden Orbital einer C-OR-sigma-Bindung beschreiben. Eine solche Überlappung, die sich mit den abgebildeten Grenzformeln illustrieren läßt, ist aus Symmetriegründen nur bei antiperiplanarer Orientierung des Elektronenpaar-Orbitals des Sauerstoffatoms zu der polarisierten C-OR-sigma-Bindung möglich. Die durch die Delokalisierung der Elektronen freiwerdende Resonanzenergie - der stabilisierende Anomere Effekt⁺) - beträgt ca. 1,2 - 1,8 kcal/mol²⁹⁾.



⁺) Unter Anomerem Effekt ist im Folgenden stets der stabilisierende elektronische Effekt gemeint.

In Pyranen, z.B. dem Methoxypyranon 25, führt dies zur axialen Ausrichtung von Alkoxy-Substituenten in 2-Stellung, da die Konformation A zwei, die Konformation E dagegen nur einen stabilisierenden elektronischen Effekt (s. Pfeile) besitzt.



A

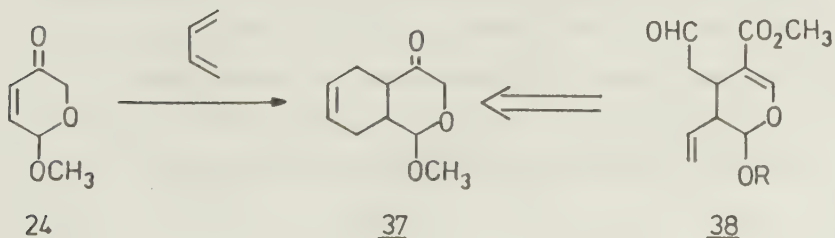


E

25

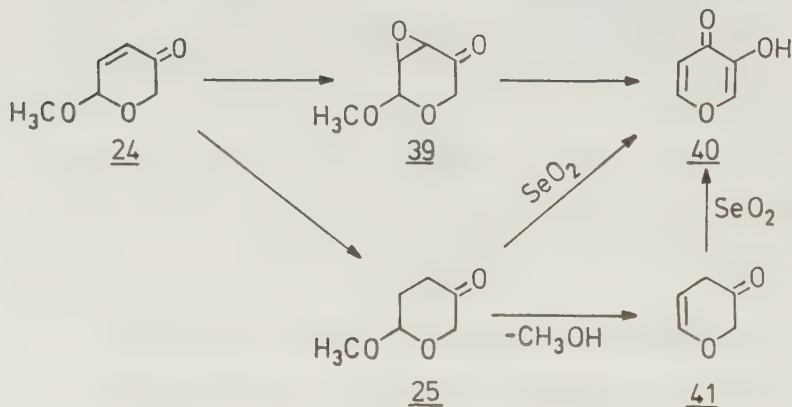
3.4. Bisher beschriebene Umsetzungen mit 24 und 25

Diels-Alder Reaktionen von 24 mit 1,3-Butadien sind von Hutchinson^{19,30)} veröffentlicht worden; das Ziel war, Secologanin 38 (R = Glucose) darzustellen.



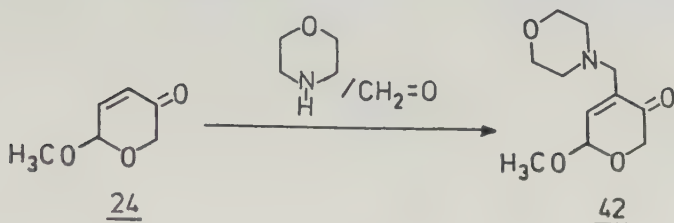
1,3-Cyclohexadien, 1,3-Cyclopentadien, methylsubstituierte 1,3-Butadien-Derivate (Hochdruck-gesteuert³¹⁾) sowie 1-Acetoxy-1,3-butadien³²⁾ können ebenfalls Cycloadditionen mit 24 eingehen.

Der Aufbau des 4-Pyrone Pyromeconsäure 40 kann ausgehend von 24 durch Epoxidierung und anschließender saurer Hydrolyse³³⁾ sowie aus 25 durch SeO₂-Oxidation^{24b)} erreicht werden; 40 soll auch über das Dihydro-pyranon 41 zugänglich sein^{24c)}.

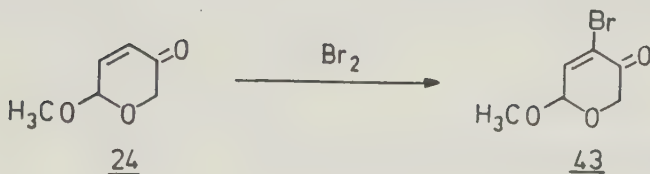


O. Achmatowicz³⁴⁾ beschreibt 24 als zentrale Ausgangsverbindung zum Aufbau von Methylglycosiden: Stereoselektive Reduktion der Carbonylgruppe mit nachfolgender cis- bzw. trans-Dihydroxylierung der Doppelbindung führt zu allen vier möglichen Pentopyranosiden in Form ihrer α - und/oder β -Methylglycoside (razemisch).

Die Einführung eines Substituenten in 4-Position gelingt direkt durch Behandlung von 24 mit Morpholin und Formalin in Methanol³⁵⁾.

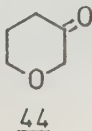


24 kann auch in 4-Position bromiert werden³⁶⁾.



4. 5,6-Dihydro-6-methoxy-2H-pyran-3(4H)-on 25

In seiner Dissertation hat K. Wanner Methoden beschrieben, mit deren Hilfe das unsubstituierte Tetrahydro-3-pyranon 44 regioselektiv umgesetzt werden kann³⁷⁾.

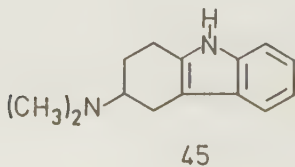


Ich wollte nun die Reaktionsfreudigkeit des Methoxypyranons 25 und seiner Derivate untersuchen mit dem Ziel, durch regioselektive Reaktionen Oxa-Analoga von ZNS-Wirkstoffen zu erhalten.

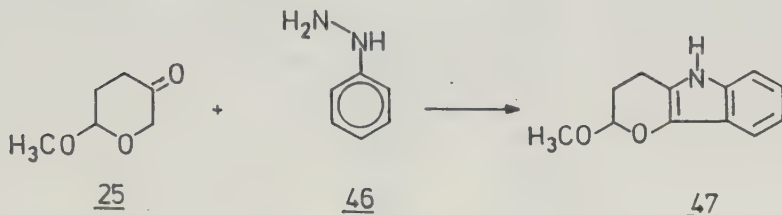
4.1. Reaktionen des Methoxypyranons 25

4.1.1. Indolsynthese nach Fischer

Als Leitsubstanz für die Indolsynthese nach Fischer diente mir das Cyclohexeno-indol Ciclindol 45, das durch Steigerung der Katecholaminkonzentration im ZNS antidepressive Eigenschaften besitzt³⁸⁾.



Unter milden Reaktionsbedingungen (Eisessig, Raumtemperatur) - die Spaltung des Acetals sollte vermieden werden - entstand aus dem Methoxypyranon 25 mit Phenylhydrazin 46 das Indol 47.



Indiz für den erfolgten Ringschluß sind der Molpeak ($m/e = 203$) im Massenspektrum und die NH-Valenzschwingung bei 3330 cm^{-1} im IR-Spektrum.

Die Orientierung des Ringschlusses läßt sich aus dem ¹H-NMR-Spektrum ableiten: Das Multiplett bei relativ hohem Feld ($1,84 - 2,30\text{ ppm}$, 3-CH_2) wird durch eine CH_2 -Gruppe, bei der ein entschirmender Substituent fehlt, verursacht. Eine solche CH_2 -Gruppe findet man nur im Pyrano[3,2-b]indol 47. Das Auftreten eines weiteren Multipletts bei $2,50 - 2,91\text{ ppm}$ (4-CH_2) paßt ebenfalls gut zu der 2,3-Anellierung. Da sich neben dem isolierten Pyrano[3,2-b]indol 47 dünnschichtchromatographisch kein anderes Produkt nachweisen ließ, war die Indolsynthese regioselektiv und zwar mit der gleichen Orientierung wie für das unsubstituierte Tetrahydro-3-pyranon 44 verlaufen.

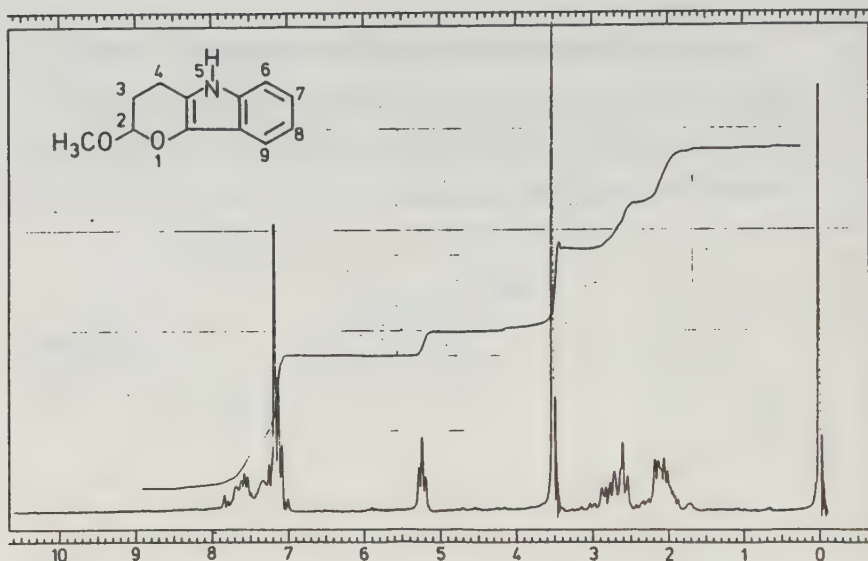
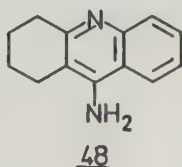


Abb. 1: ^1H -NMR-Spektrum von 47 (CDCl_3)

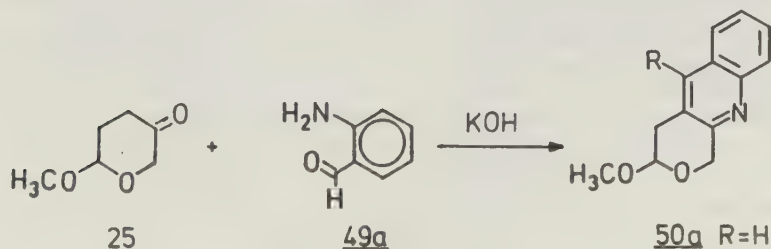
Im ^1H -NMR-Spektrum fällt außerdem das komplexe Aufspaltungsmuster des Signals der 4- CH_2 -Gruppe auf. Dies läßt sich mit einer konformativen Fixierung des Pyranrings erklären, wodurch die beiden Protonen in 4-Stellung nicht mehr äquivalent sind. Das Einfrieren der Konformation ist durch den Anomeren Effekt erklärbar, der eine bevorzugte axiale Ausrichtung der CH_3O -Gruppe am 2-C bewirkt. Dadurch wird das 2-C-Proton in der äquatorialen Position fixiert und bildet mit beiden Nachbarprotonen am 3-C einen ähnlichen Diederwinkel. Im ^1H -NMR-Spektrum schlägt sich dies in der Aufspaltung des 2-CH-Signals zu einem Triplett ($J = 2,5 \text{ Hz}$) mit gleicher Kopplungskonstante zum axialen sowie äquatorialen 3-C-Proton nieder.

4.1.2. Friedländer Chinolinsynthesen

Stimuliert durch das analeptisch wirksame Cyclohexenochinolin Tetrahydroaminacrin 48⁴⁾ wollte ich pyrananellierte Chinoline aus dem unsymmetrischen Keton 25 und 2-Aminocarbonylverbindungen aufbauen, wobei mit zwei regioisomeren Produkten zu rechnen war⁴⁰⁾.



Mit 2-Aminobenzaldehyd 49a und KOH als Katalysator ließ sich das Methoxypyranon 25 regioselektiv zum Pyrano[3,4-b]chinolin 50a anellieren; weder dünnschichtchromatographisch noch ¹H-NMR-spektroskopisch war das regioisomere Pyrano[3,2-b]chinolin 51a (R = H) aufzuspüren.



+) Tetrahydroaminacrin 48 kann in der Endphase der Krebstherapie zusammen mit hohen Dosen Morphin angewendet werden, um unter Erhalt der analgetischen Wirksamkeit von Morphin dessen narkotisierende und atemdepressive Nebenwirkungen aufzuheben³⁹⁾.

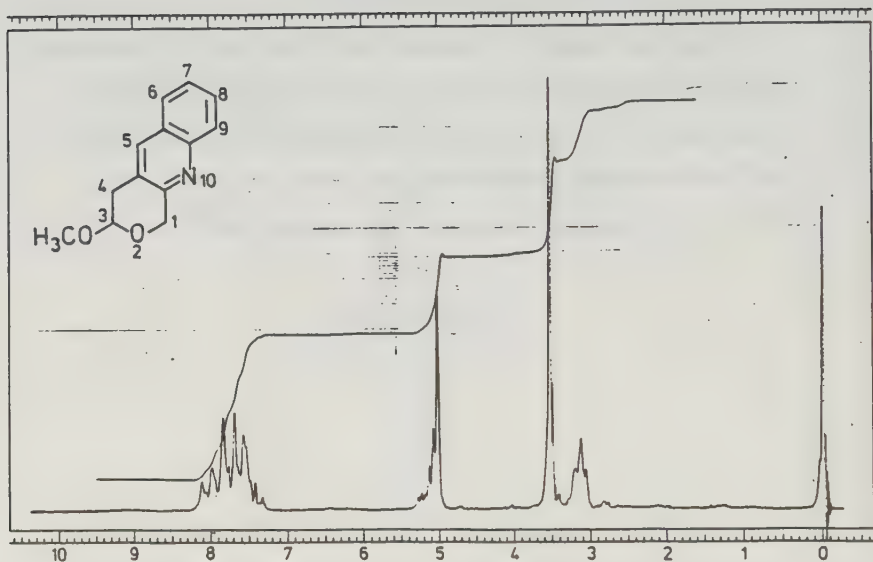
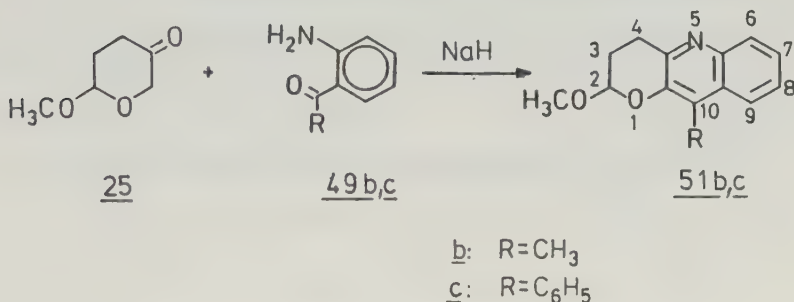


Abb. 2: ^1H -NMR-Spektrum von 50a (CDCl_3)

Im ^1H -NMR-Spektrum läßt sich das Auftreten eines Singulett bei 5,05 ppm (überlagert von dem Triplett des acetalischen 3-C-Protons) nur mit einer isolierten CH_2 -Gruppe zwischen Ringsauerstoff und Chinolinring erklären. Weiter wird die 3,4-Anellierung durch das Multiplett der 4- CH_2 -Gruppe bei 2,76 - 3,49 ppm sowie das Fehlen einer Absorption im Bereich von 2,00 - 2,50 ppm für ein $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -Strukturelement belegt (vgl. die ^1H -NMR-Spektren der Pyrano[3,2-b]chinoline 51b und 51c).

Mit KOH als Katalysator setzte sich 25 mit 2-Amino-acetophenon 49b nicht um. Dagegen ließ sich nach NaH-Zusatz in siedendem Benzol das Pyrano-chinolin 51b (97,1 % Ausbeute) regioselektiv gewinnen.



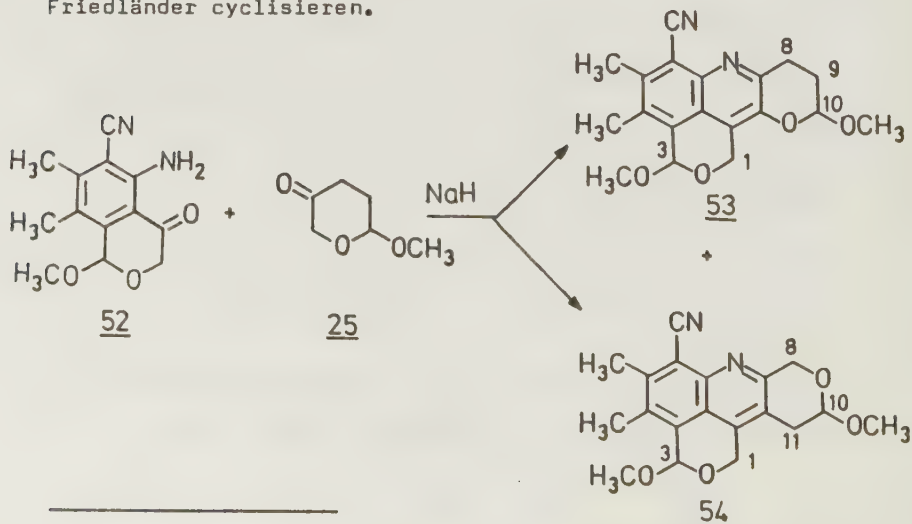
Die Anellierung zum Pyrano[3,2-b]chinolin 51b ruft im ¹H-NMR-Spektrum ein Multiplett zwischen 1,98 und 2,41 ppm hervor, das charakteristisch für die mittlere CH₂-Gruppe im CH-CH₂-CH₂-Strukturelement ist. Ähnlich wie beim Pyrano-indol 47 führt der Anomere Effekt bei 51b zu einer Fixierung des Gleichgewichts der Konformeren auf der Seite des Isomeren mit axialer CH₃O-Gruppe, wodurch das komplexe Aufspaltungsmuster der 4-CH₂-Gruppe bei 3,00 - 3,34 ppm sowie das Auftreten des 2-C-Protons als Triplet bei 5,31 ppm (J = 3 Hz) erklärbar werden.

Eine weitere Verschärfung der Reaktionsbedingungen war nötig (NaH, 7 Tage Rückfluß in Toluol) um das

wenig reaktive 2-Aminobenzophenon 49c mit 25 zur Reaktion zu bringen. Nach chromatographischer Aufarbeitung ließ sich das Pyrano[3,2-b]chinolin 51c in Form farbloser Kristalle isolieren. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt das Multipllett bei 2,03 - 2,46 ppm (3-CH_2 -Gruppe) die [3,2-b]-Anellierung an, während die komplexe Aufspaltung des 4-CH_2 -Signals wiederum konformative Fixierung andeutet.

Im Dünnschichtchromatogramm des Rohproduktes fand ich allerdings neben dem blau fluoreszierenden Fleck für 51c einen weiteren Fleck mit gleichen Eigenschaften, der vom regioisomeren Pyrano-chinolin 50c ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) stammen könnte. Zur Isolierung reichte die Menge (kleiner 10 % im Vergleich zu 51c) aber nicht aus.

Ebenfalls mit NaH in siedendem Toluol ließ sich das Isochromanon 52⁺⁾ mit dem Methoxypyranon 25 nach Friedländer cyclisieren.



⁺⁾ Darstellung und Umsetzungen von 52 s. Kap. 5.6. und 5.7.

Nach säulenchromatographischer Trennung und Auswertung der ^1H -NMR-Spektren konnten die beiden Regioisomeren (im Verhältnis 69 : 31 isoliert) den Formeln 53 und 54 zugeordnet werden:

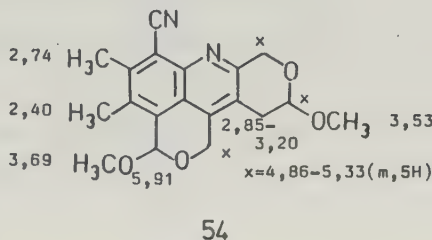
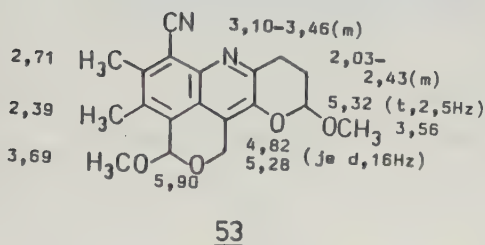
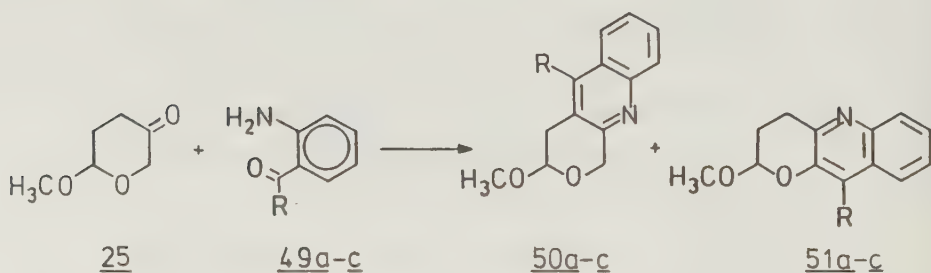


Abb. 3: ^1H -NMR-Daten (ppm) der beiden regioisomeren Dipyrano-chinoline 53 und 54 (jeweils CDCl_3)

Die Hochfeldabsorption bei 2,03 - 2,43 ppm (m, 2H) im ^1H -NMR-Spektrum von 53 kann nur von einer CH_2 -Gruppe ohne direkt entschirmenden Substituenten stammen (9- CH_2). Dies beweist die [3,2-b]-Anellierung des zweiten Pyranrings. Im Regioisomer 54 ([3,4-b]-Anellierung des zweiten Pyranrings) besitzen die Protonen am 1-C, 8-C und 10-C sehr ähnliche chemische Umgebungen, so daß sie bei 4,86 - 5,33 ppm zu einem Multipllett (5H) zusammenfallen.

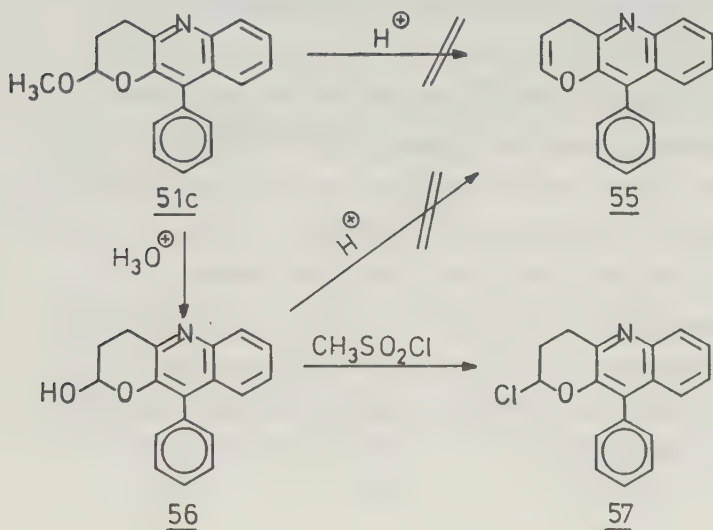
Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß das Methoxypyranon 25 bei Friedländer Chinolinsynthesen zumeist eine Anellierungsrichtung bevorzugt. Die nicht vorhersagbare Orientierung der Cyclisierung erfolgt in Abhängigkeit von der Aminocarbonylkomponente und den Reaktionsbedingungen und entspricht etwa der Orientierung beim Tetrahydro-3-pyranon 44.

Tab. 1: Regioisomeren-Verteilung bei Friedländer Chino-
linsynthesen mit 25



Substituent	Isomerenverhältnis		Ausbeute (%)	
	<u>50</u>	: <u>51</u>	<u>50</u>	<u>51</u>
<u>a</u> : R = H	100	: 0	54,4	-
<u>b</u> : R = CH ₃	0	: 100	-	97,1
<u>c</u> : R = C ₆ H ₅	<10	: >90	-	51,5

Das Dihydropyrano-chinolin 51c sollte nun durch Methanolabspaltung in das 4H-Pyrano-chinolin 55 überführt werden. Jedoch führte Erhitzen von 51c mit p-Toluolsulfonsäure ohne erkennbare Bildung von 55 stets zur Zersetzung von 51c.

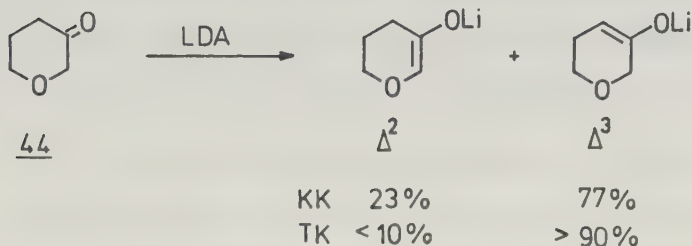


Leichter abspaltbar sollte die OH-Gruppe des Halbacetals 56 sein, das sich durch saure Hydrolyse des Acetals 51c gewinnen ließ. Wie das Methylacetal 51c wurde jedoch auch das Halbacetal 56 bei p-Toluolsulfonsäure-Behandlung unter Schwarzfärbung zerstört, ohne daß sich dünnschichtchromatographisch das gewünschte Produkt 55 nachweisen ließ.

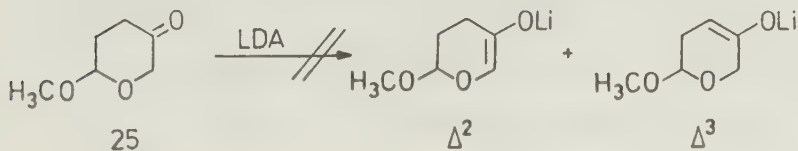
Schließlich versuchte ich die Dehydratisierung des Halbacetals 56 mit $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}/\text{NET}_3$ zu erreichen. Tatsächlich entstand ein neues einheitliches Produkt (57), in dessen IR-Spektrum eine OH-Valenzschwingung fehlt. Bei großer Ähnlichkeit zum ^1H -NMR-Spektrum des Halbacetals 56 lassen sich jedoch im ^1H -NMR-Spektrum von 57 die typischen Signale einer cis-disubstituierten Doppelbindung nicht erkennen. Vielmehr taucht bei 6,56 ppm ein Triplett ($J = 2 \text{ Hz}$) für 1H auf. Dieses Signalmuster deutet auf einen OH/Cl-Austausch am acetalischen Zentrum hin, wodurch das acetalische Proton sehr stark (Tieffeldshift des Signals, 6,56 ppm), die übrigen Protonen aber kaum beeinflusst werden. Auch im Massenspektrum von 57 tritt der Einbau eines Chloratoms deutlich zu Tage, da der Molpeak durch die Isotopenverteilung von Chlor im Verhältnis $295 : 297 = 3 : 1$ aufgespalten ist.

4.1.3. Deprotonierungsversuche mit LDA

Kinetisch kontrollierte (KK) Deprotonierung des Tetrahydro-3-pyranons 44 mit LDA führt zu einer Mischung der beiden regioisomeren Lithium-Enolate. Thermodynamische (TK) Äquilibrierung verschiebt das Isomerenverhältnis zugunsten des Δ^3 -Lithium-Enolats³⁷⁾.



Ich versuchte deshalb das Methoxypyranon 25 unter thermodynamischen Bedingungen (10 proz. Überschuß freies Keton als Protonenquelle⁴¹⁾, 2 h bei -78°C und 1/2 h bei -40°C) mit LDA zu deprotonieren. Nachweisbar waren aber nur Polymere – vermutlich Kondensationsprodukte aus Enolat und freiem Keton 25.



Kinetische Bedingungen (10 proz. Überschuß LDA) sollten Polymerisationen verhindern, da 25 quantitativ als Lithium-Enolat vorliegen sollte. Dünnschichtchromatographischer Überprüfung des Ansatzes zufolge waren aber wiederum nur Polymere entstanden.

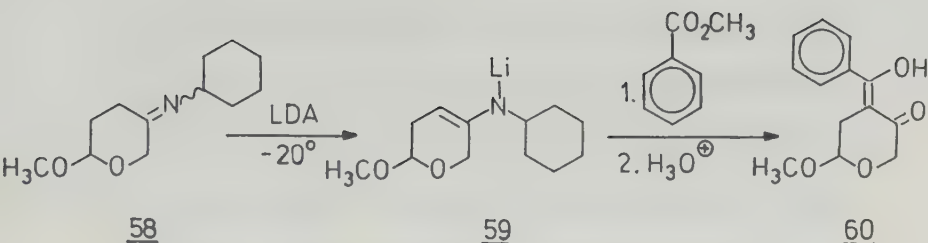
Ich versuchte nun die erzeugten Lithium-Enolate mit verschiedenen Elektrophilen (CH_3I , $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$, Benzaldehyd, p-Nitrobenzaldehyd, Benzoesäuremethylester) abzufangen. Alle Ansätze führten aber zum gleichen Ergebnis: Polymerisation von 25 und unveränderte Elektrophile. Selbst nach Quenchen mit H_2O oder D_2O ließen sich nur Kondensationsprodukte nachweisen.

Erklärbar wäre dies mit einer sehr langsamen Deprotonierung, wodurch neben Lithium-Enolat stets auch nicht-deprotoniertes Keton vorhanden wäre; sehr langsames Zutropfen von 25 zu einem LDA-Überschuß sowie Erhöhung der Reaktionstemperatur brachten aber keine Verbesserung.

Dieses Reaktionsverhalten könnte durch die CH_3O -Gruppe, durch die sich die beiden Pyranone 25 und 44 unterscheiden, verursacht werden: Ein Äquivalent LDA könnte durch die beiden Sauerstoffatome des Acetals komplex gebunden werden, so daß ein LDA-Unterschub herrscht, freies Keton und Enolat nebeneinander vorliegen und Polymere entstehen.

Im ^1H -NMR-Spektrum wird der Cyclohexylrest durch zwei Multipletts bei 0,88 - 2,32 ppm (12H; die beiden 5- CH_2 -Protonen sind hier mit erfaßt) und bei 3,04 - 3,57 ppm (1H, =N-CH) dargestellt. Zwei ineinander geschobene Tripletts (je $J = 4$ Hz) bei 4,85 ppm und 4,93 ppm repräsentieren das acetalische 6-C-Proton. Das Auftreten von zwei Signalen für dieses Proton wird durch die cis/trans-Isomerie an der C=N-Doppelbindung hervorgerufen. Unterschiedliche Absorptionen zeigen auch die 2- CH_2 -Gruppen des cis- und trans-Isomeren: Die beiden Dubletts ($J_{\text{gem}} = 9$ Hz) bei 4,21 ppm und 4,47 ppm stammen von dem einen Isomer, das Singulett bei 4,07 ppm läßt das andere Isomer erkennen. Dagegen fallen die Signale der CH_3O -Gruppen beider Isomere zu einem einzigen Singulett bei 3,49 ppm zusammen.

Unter thermodynamischen Bedingungen läßt sich die Schiff'sche Base des Tetrahydro-3-pyranons 44 mit LDA regioselektiv in 4-Position deprotonieren³⁷⁾. Deshalb erzeugte ich mit LDA thermodynamisch kontrolliert (10 proz. Überschuß an 58 als Protonenquelle, 1 h bei -20°C) aus der Schiff'schen Base 58 das Lithio-Enamin 59. Abfangen ließ sich die metallierte Schiff'sche Base mit Benzoessäuremethylester und, nach schonender saurer Hydrolyse - das Acetal sollte erhalten bleiben -, ließ sich eine 1,3-Dicarbonylverbindung isolieren.



Die Regioselektivität der Deprotonierung sowie der nachfolgenden Acylierung ergab sich aus der dünnschichtchromatographischen Reaktionsüberwachung, bei der stets nur eine mit FeCl_3 detektierbare Verbindung nachweisbar war.

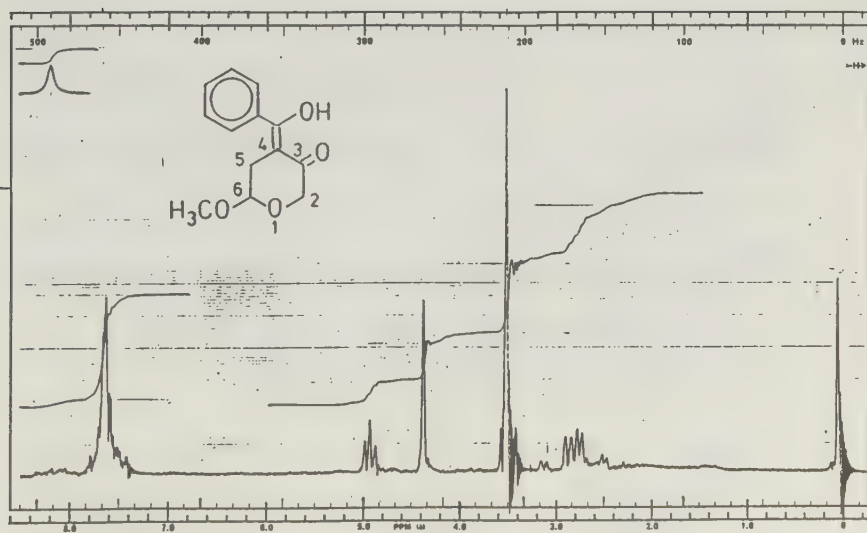
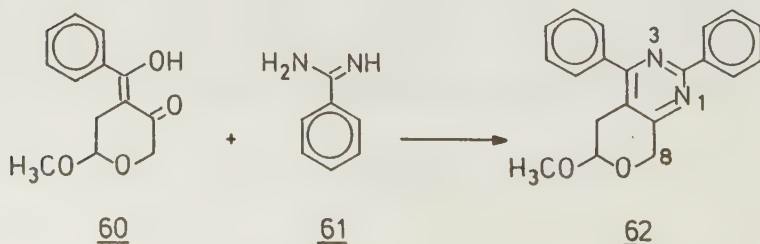


Abb. 4: ^1H -NMR-Spektrum von 60 (CDCl_3)

Mit welcher Orientierung die Reaktion verlaufen war, verdeutlicht das ^1H -NMR-Spektrum des Produkts: Die chemische Verschiebung des Singulettts bei 4,31 ppm (2H) ist typisch für eine isolierte CH_2 -Gruppe, die durch eine Carbonylgruppe und ein Sauerstoffatom entschirmt wird. Eine CH_2 -Gruppe dieser Art findet man nur im 4-Benzoylpyranon 60. Sehr gut zum 4-Acyl-Derivat passen auch die beiden Doppeldubletts bei 2,59 ppm und 2,92 ppm ($J_{\text{gem}} = 16 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic}} = 3,5 \text{ Hz}$) für die beiden Protonen der 5- CH_2 -Gruppe. Ihre Nicht-Äquivalenz sowie identische Kopplung zum acetalischen 6-C-Proton (4,87 ppm, t, $J = 3,5 \text{ Hz}$) werden wiederum durch konformative Fixierung hervorgerufen (CH_3O -Gruppe in axialer Position bedingt durch den Anomeren Effekt). Weiter läßt sich das Singulett bei 3,47 ppm (3H) der unveränderten CH_3O -Gruppe und das Multiplett bei 7,30 - 7,81 ppm (5H) dem Benzolring zuordnen. Das Auftreten des nach D_2O -Zugabe verschwindenden Signals bei 16,47 ppm (OH-Gruppe) mit der Intensität 1H zeigt quantitative Enolisierung der 1,3-Dicarbonylverbindung an.

Ein weiterer Strukturbeweis ließ sich durch Umsetzung von 60 mit Benzamidin 61 führen: Kurzes Erhitzen in Toluol lieferte das Pyrano-pyrimidin 62.



Im ^1H -NMR-Spektrum bewirken Ringsauerstoff und Pyrimidinring eine Tieffeldverschiebung des Signals der isolierten 8-CH_2 -Gruppe (4,98 ppm). Zusammen mit dem Fehlen einer Absorption zwischen 2,00 ppm und 2,50 ppm (hier müßte die mittlere CH_2 -Gruppe des $\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2$ -Strukturelements des 2,3-anellierten Produktes absorbieren) läßt sich dies nur mit einem Pyrano[3,4-d]pyrimidin vereinbaren⁺).

Durch Überführung des Methoxypyranons 25 in seine Schiff'sche Base 58 ließ sich also die Selbstkondensation bei LDA-Behandlung weitgehend unterdrücken. Thermodynamisch kontrollierte Deprotonierung mit anschließender Acylierung führte - wie bei der Schiff'schen Base des unsubstituierten Pyranons 44 - regioselektiv zum 4-Acylprodukt 60.

4.3. Enamine des Methoxypyranons 25

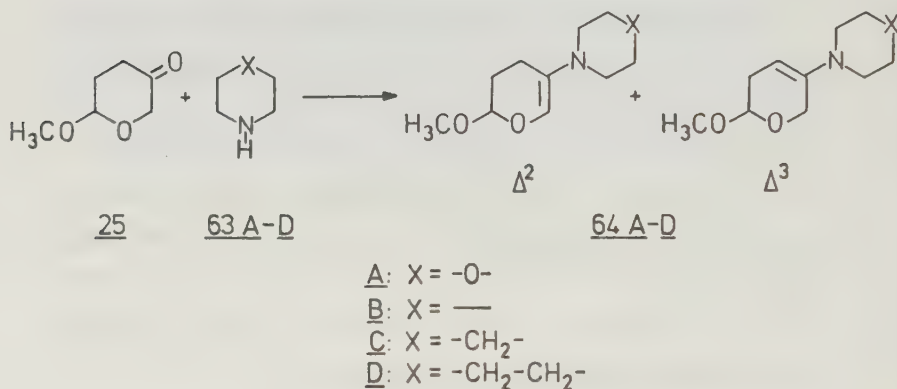
Enamine sind reaktive Ketonderivate, die sich mit ihrer hohen Elektronendichte am $\beta\text{-C}$ -Atom zu elektrophilen Substitutionsreaktionen, z.B. mit Alkyl- oder Acylhalogeniden, eignen⁴³⁾. Ihre donorsubstituierte Doppelbindung macht sie auch als Dienophil in Diels-Alder Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf einsetzbar.

Mich interessierte nun, ob sich Enamine des unsymmetrischen Ketons 25 darstellen lassen und ob ihre $\Delta^2:\Delta^3$ -Isomerenverteilungen für regioselektive Umsetzungen brauchbar sind.

⁺) Auf vergleichbare Signale stützt sich die Strukturzuordnung des Pyrano[3,4-b]chinolins 50a.

4.3.1. Darstellung und Isomerenverteilung

Um das Acetal nicht zu gefährden, erhitzte ich das Methoxypyranon 25 mit Morpholin 63 A ohne sauren Katalysator und erhielt nach Hochvakuumdestillation das Morpholin-Enamin 64 A.



Die Enaminbildung erkennt man im IR-Spektrum an der N=C-Valenzschwingung bei 1650 cm^{-1} , die statt der Carbonylbande des Ketons 25 (1730 cm^{-1}) erscheint. Im ^1H -NMR-Spektrum tritt der Morpholinring mit seinen beiden charakteristischen Absorptionen bei 2,54 - 2,93 ppm und 3,61 - 3,90 ppm (je 4H) auf.

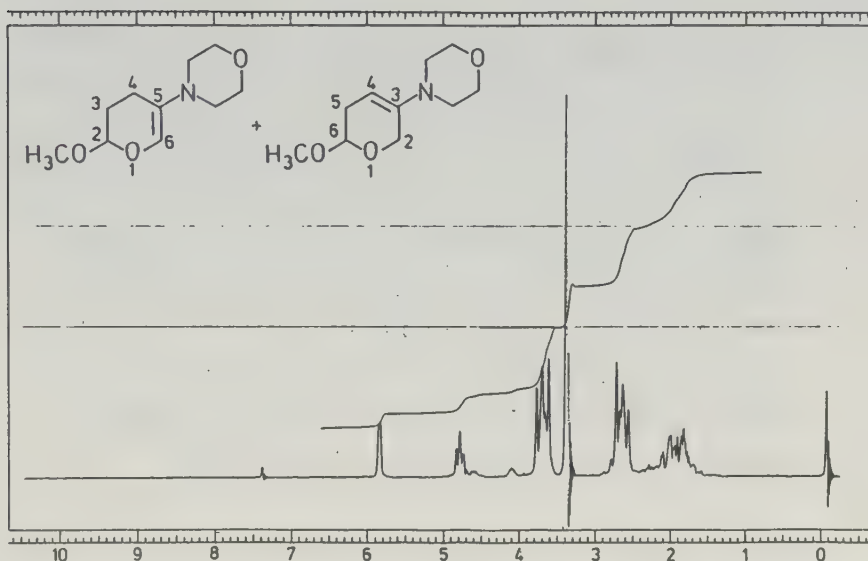


Abb. 5: ^1H -NMR-Spektrum von 64 A (CDCl_3)

Die Isomerenverteilung läßt sich durch Integration der beiden Olefinsignale bestimmen: Das olefinische 6-C-Proton des Δ^2 -Isomeren - in Folge geminaler Lage zum Ringsauerstoff tieffeldverschoben (5,88 ppm) - absorbiert mit einer Intensität von 0,89H, während das olefinische 4-C-Proton des Δ^3 -Isomeren bei 4,66 ppm ein Signal mit der Intensität 0,11H hervorruft. Das Morpholin-Enamin 64 A besteht somit aus einer Mischung der beiden Regioisomeren im Verhältnis $\Delta^2:\Delta^3 = 89 : 11$.

Im ^1H -NMR-Spektrum läßt sich außerdem das Multipllett bei 4,15 ppm (2x0,11H) der 2- CH_2 -Gruppe des Δ^3 -Isomeren zuordnen. Das Multipllett bei 1,66 - 2,39 ppm wird durch

die beiden aliphatischen CH_2 -Gruppen des Δ^2 -Isomeren (3-CH_2 und 4-CH_2 , $4 \times 0,89\text{H}$) sowie der 5-CH_2 -Gruppe des Δ^3 -Isomeren ($2 \times 0,11\text{H}$) verursacht. Die CH_3O -Gruppen der beiden Isomeren fallen bei $3,46$ ppm zu einem Singulett zusammen und ein gemeinsames Triplett ($J = 3$ Hz) repräsentiert die acetalischen Protonen der beiden Isomeren ($4,84$ ppm, $0,89\text{H} + 0,11\text{H}$).

Nach dem gleichen Verfahren ließen sich auch die Enamine 64 B-D darstellen und mit Hilfe ihrer $^1\text{H-NMR}$ -Spektren die Isomerenverhältnisse feststellen.

Tab. 2: Enamine des Methoxypyranons 25⁺)

Enamin	Sekundäres Amin	Verhältnis $\Delta^2 : \Delta^3$	Δ^2 -Isomer δ_{H^6} (ppm)	Δ^3 -Isomer δ_{H^4} (ppm)
<u>64 A</u>	Morpholin	89 : 11	5,88	4,66
<u>64 B</u>	Pyrrolidin	53 : 47	5,75	4,16
<u>64 C</u>	Piperidin	86 : 14	5,90	4,63
<u>64 D</u>	Azepan	51 : 49	5,78	4,07-4,34

Als Maß für die nukleophile Aktivität eines Enamins kann man die Elektronendichte am $\beta\text{-C}$ -Atom heranziehen, die sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum durch die chemische Verschiebung des $\beta\text{-H}$ -Signals zu erkennen gibt⁽⁴⁴⁾. Je geringer

⁺) Ähnliche $\Delta^2 : \Delta^3$ -Relationen und Verschiebungswerte der Olefinprotonen findet man auch bei den Enaminen des Tetrahydro-3-pyranons 44⁽³⁷⁾.

die Elektronendichte, desto kleiner ist die Abschirmung des β -Protons (Tieffeldshift des Signals), desto geringer ist die Aktivität des Enamins. Steigt die Elektronendichte, so macht sich dies in erhöhter Abschirmung des β -Protons (Hochfeldshift des Signals) bemerkbar.

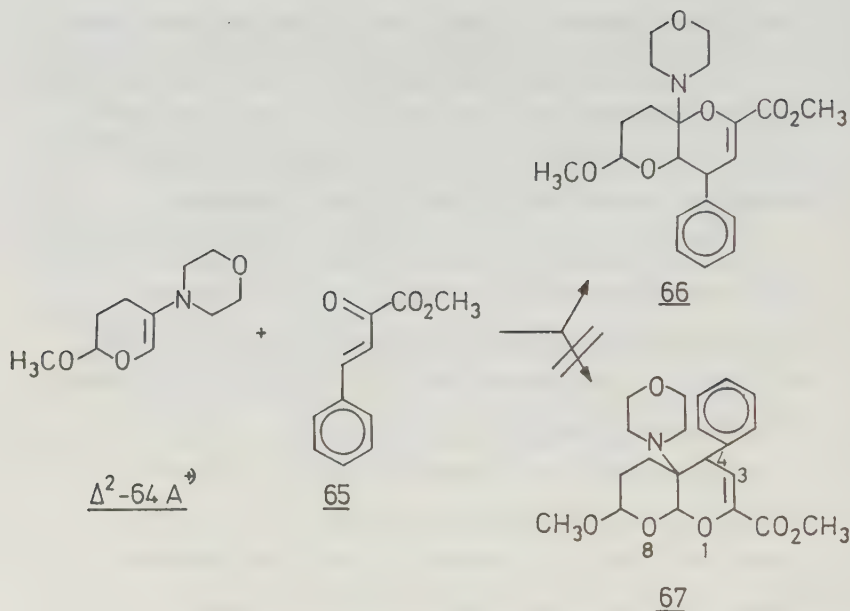
In Tab. 2 findet man die kleinsten Verschiebungswerte für die Olefinprotonen von 64 B (Pyrrolidin-Enamin) und 64 D (Azepan-Enamin). 64 B und 64 D besitzen also die höchste Elektronendichte am β -C-Atom und sind somit die aktivsten Enamine.

Für regioselektive Umsetzungen sind sie jedoch auf Grund ihrer Isomerenverteilungen ($\Delta^2:\Delta^3$ ca. 1 : 1) nicht geeignet. Ich verwendete deshalb das Morpholin-Enamin 64 A, das zwar nicht isomerenrein, aber doch in einem brauchbaren Isomerenverhältnis vorlag (s. Tab. 2).

4.3.2. Cycloaddition mit dem Morpholin-Enamin 64 A

Die Doppelbindung des Δ^2 -Isomeren von 64 A besitzt - bedingt durch die Nachbarschaft zweier Donatoren - eine höhere Elektronendichte als die Doppelbindung des Δ^3 -Isomeren. In einer Diels-Alder Reaktion mit inversem Elektronenbedarf sollte sich also das Δ^2 -Isomer schneller umsetzen als das Δ^3 -Isomer.

Ich ließ deshalb einen 50 proz. Überschuß an 64 A mit dem elektronenarmen Dien Benzyldenbrenztraubensäuremethylester 65 reagieren und erhielt das Cycloaddukt 66.



Die Bildung des Cycloadditionsproduktes beweist das Massenspektrum mit der Molmasse 389 und den beiden, durch Retro-Diels-Alder Reaktion erzeugten, prominenten Spaltprodukten von $m/e = 190$ (Molmasse von 65) und $m/e = 199$ (Molmasse von 64 A).

Im ¹H-NMR-Spektrum findet man zwei Multipletts bei 1,51 - 2,25 ppm (6H; die vier N-benachbarten Protonen des Morpholinrings absorbieren auch in diesem Bereich) und bei 2,31 - 2,88 ppm (2H), die zusammen mit einem

+) Das im Morpholin-Enamin 64 A ebenfalls - und zwar zu 11 % - vorhandene Δ^3 -Isomer wurde bei dieser Umsetzung vernachlässigt.

verbreiterten Singulett bei 4,78 ppm (1H) die CH-CH₂-CH₂-Gruppierung des hydrierten Pyranrings darstellen. Das Cycloaddukt 66 ist also - wie erwartet - aus dem Δ^2 -Isomeren von 64 A hervorgegangen. Gut in Einklang mit der vorgeschlagenen Struktur 66 stehen auch die beiden Singuletts bei 3,52 ppm (Methylacetal) und 3,88 ppm (Methylester), sowie das Dublett (J = 5 Hz) bei 6,58 ppm für das olefinische Proton und das zentrierte Multiplett (7,39 ppm) für die fünf aromatischen Protonen.

Überraschend jedoch sind die Hochfeldverschiebungen der Morpholinringprotonen (1,51 - 2,25 ppm, -CH₂-N-CH₂- (s.o.) und 2,95 - 3,28 ppm, -CH₂-O-CH₂-) sowie die Tieffeldabsorption (4,45 ppm) und Spinmultiplizität (Singulett) des Protons am 4a-C. Diese Spektraldaten würden gut zu dem isomeren Cycloaddukt 67 passen, bei dem das Proton in 8a-Position durch die beiden benachbarten Sauerstoffatome entschirmt wird und als Singulett auftreten müßte. Der Morpholinring würde in den Anisotropiekegel des benachbarten Benzolrings fallen, wodurch seine Protonen zu höherem Feld verschoben werden.

Doch das ¹³C-NMR-Spektrum spricht eindeutig für die Struktur 66: Das Singulett bei 86,9 ppm (ber. 87,3 ppm⁺) wird vom 8a-C, das Dublett bei 67,6 ppm (ber. 65,8 ppm) vom 4a-C hervorgerufen. Für die isomere Verbindung 67 läßt die Berechnung dagegen ein Singulett bei 69,9 ppm

⁺) Die Berechnung der chemischen Verschiebungen erfolgte an Hand von Inkrementtabellen⁴⁵⁾.

(4a-C) und ein Dublett bei 105,6 ppm (8a-C) erwarten. Auch alle anderen im Spektrum gefundenen ^{13}C -Verschiebungswerte stimmen mit den für Struktur 66 berechneten Werten gut überein.

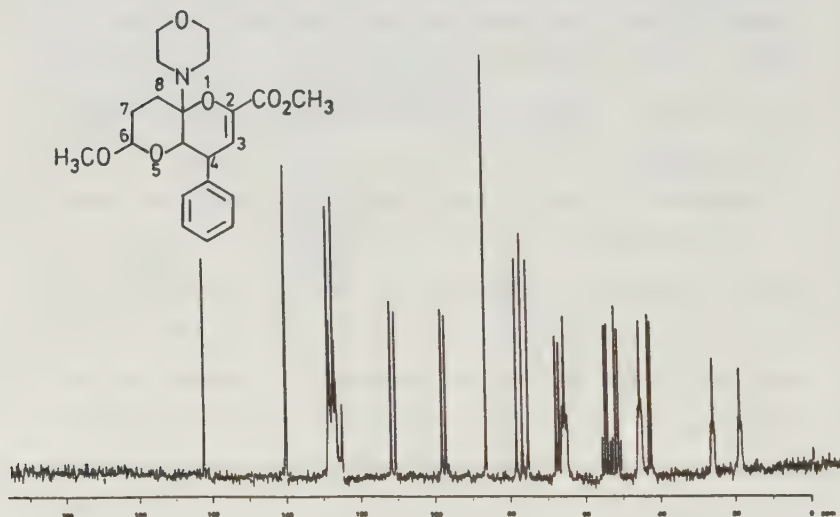
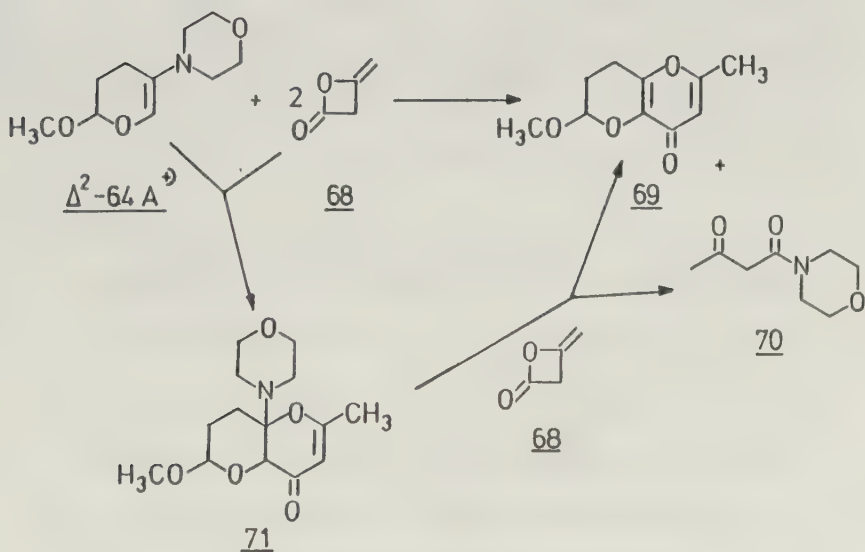


Abb. 6: ^{13}C -NMR-Spektrum von 66 (CDCl_3)

Zu dieser Orientierung der Cycloaddition passen auch Beobachtungen von W. Winkler⁴⁶⁾, daß Enamine in Diels-Alder Reaktionen reaktiver sind als Enolether. So ist bei 64 A (Δ^2 -Isomer) die Enamin-Struktur ebenfalls der Enolether-Struktur überlegen, und bestimmt die Orientierung der Reaktion mit dem Dien 65.

4.3.3. Acylierung des Morpholin-Enamins 64 A mit Diketen und Folgereaktionen

Das Morpholin-Enamin 64 A ließ sich - in Anlehnung an Literaturangaben⁴⁷⁾ - mit dem 4-Ring-Lacton Diketen 68 acylieren, wobei das intermediär gebildete Dihydropyran 71 unter Abspaltung von Morpholin das Pyranopyron 69 lieferte. Das freiwerdende Morpholin wurde von einem zweiten Äquivalent Diketen abgefangen.



+) Da sich das gefundene Produkt 69 vom Δ^2 -Isomeren ableitet, wurde auf die Darstellung des Δ^3 -Isomeren (zu 11 % in 64 A enthalten) verzichtet.

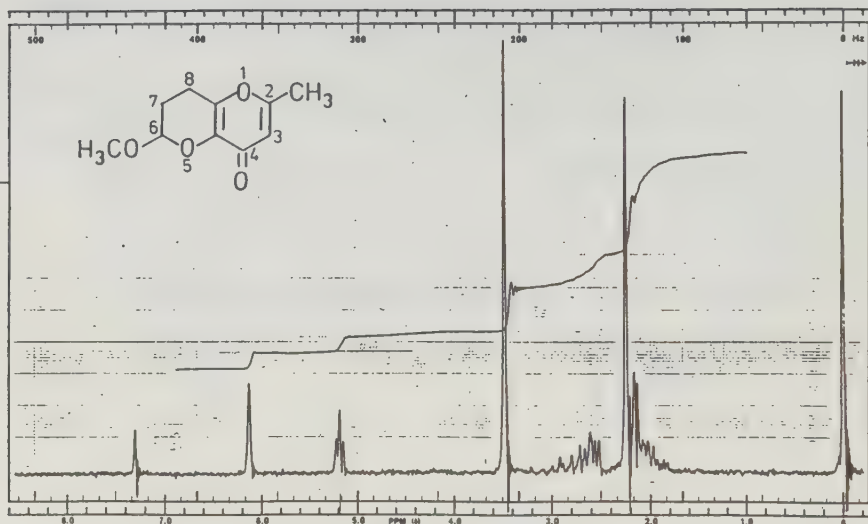
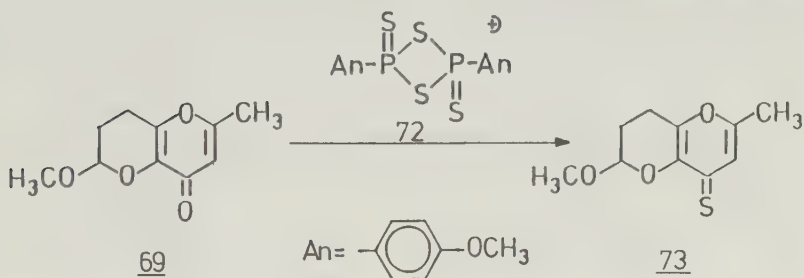


Abb. 7: ^1H -NMR-Spektrum von 69 (CDCl_3)

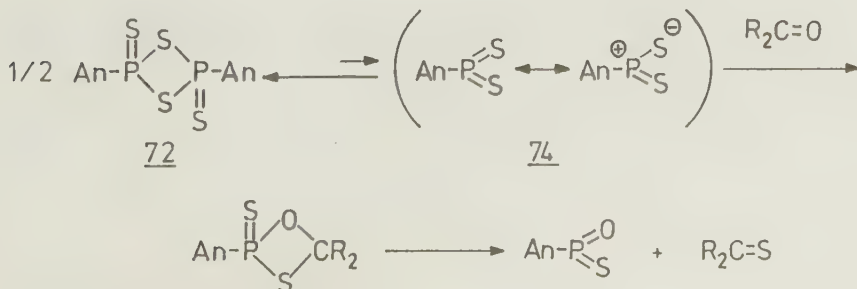
Für die [3,2-b]-Anellierung der beiden Pyranringe charakteristisch tritt im ^1H -NMR-Spektrum ein Multiplett bei 1,77 - 2,42 ppm auf, das nur von einer CH_2 -Gruppe ohne entschirmenden Substituenten (7-CH_2) stammen kann (vgl. auch ^1H -NMR-Daten von 47, 51b und 51c). Zum Dihydropyranring gehören außerdem das Triplet ($J = 2 \text{ Hz}$) bei 5,18 ppm (acetalisches Proton) sowie das Multiplett bei 2,47 - 3,06 ppm (2H, 8-CH_2), die wiederum - wie bei 47 dargelegt - konformative Fixierung (axiale CH_3O -Gruppe durch Anomeren Effekt) signalisieren. Zum anellierten 4-Pyranring gehören die beiden Singulets bei 6,12 ppm (olefinisches 3-C-Proton) und bei 2,27 ppm (CH_3 -Gruppe).

Vollständig sichern ließ sich die Struktur 69 durch Auswerten der IR-, UV- und Massenspektren sowie durch weitere Umsetzungen.

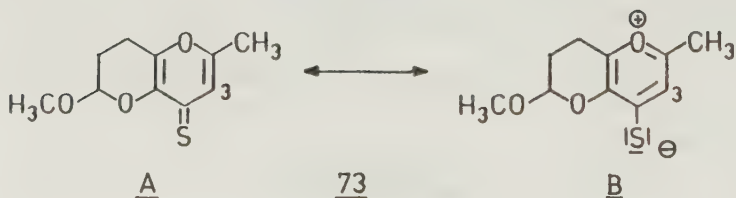
Mit Lawesson Reagenz 72 lassen sich Carbonylverbindungen (Ketone, Ester, Lactone etc.) unter milden Bedingungen in Thiocarbonylverbindungen überführen⁴⁸⁾. Diese Methode ließ sich auch auf das 4-Pyron 69 anwenden: Ein halbes Mol-Äquivalent Lawesson Reagenz lieferte in 76,1 % Ausbeute das Pyranthion 73.



+) Untersuchungen von T.B. Rachfuss und G.A. Zank zufolge ist das eigentliche Schwefelungsreagenz das Monomere 74⁴⁹⁾:



Die Einführung des Schwefels erhöht das Molekulargewicht von 73 um 16 Masseneinheiten (Molpeak bei $m/e = 212$ im Massenspektrum) im Vergleich zu 69. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 73, das sich vom $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des 4-Pyrone 69 sonst nur geringfügig unterscheidet, fällt die starke Tieffeldverschiebung des Singuletts für das olefinische 3-C-Proton auf (7,17 ppm). Erklärbar wäre dies mit einem höheren Anteil der aromatischen Grenzstruktur 73 B, in der - wie beim Benzolring - der Ringstrom das Proton entschirmt.



Die veränderte Elektronenverteilung wird auch im UV-Spektrum von 73 sichtbar, dessen Hauptmaximum bei 358 nm liegt, im Vergleich zum Hauptmaximum von 69 ($\lambda_{\text{max}} = 266 \text{ nm}$) um knapp 100 nm bathochrom verschoben (s. Abb. 8).

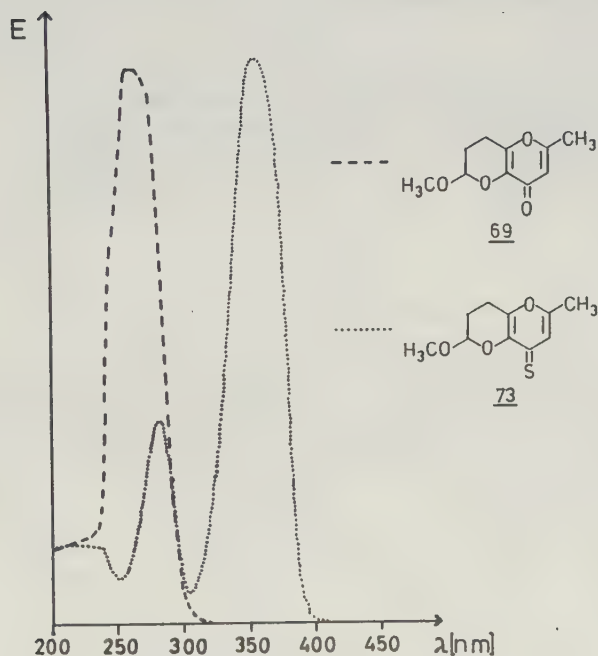
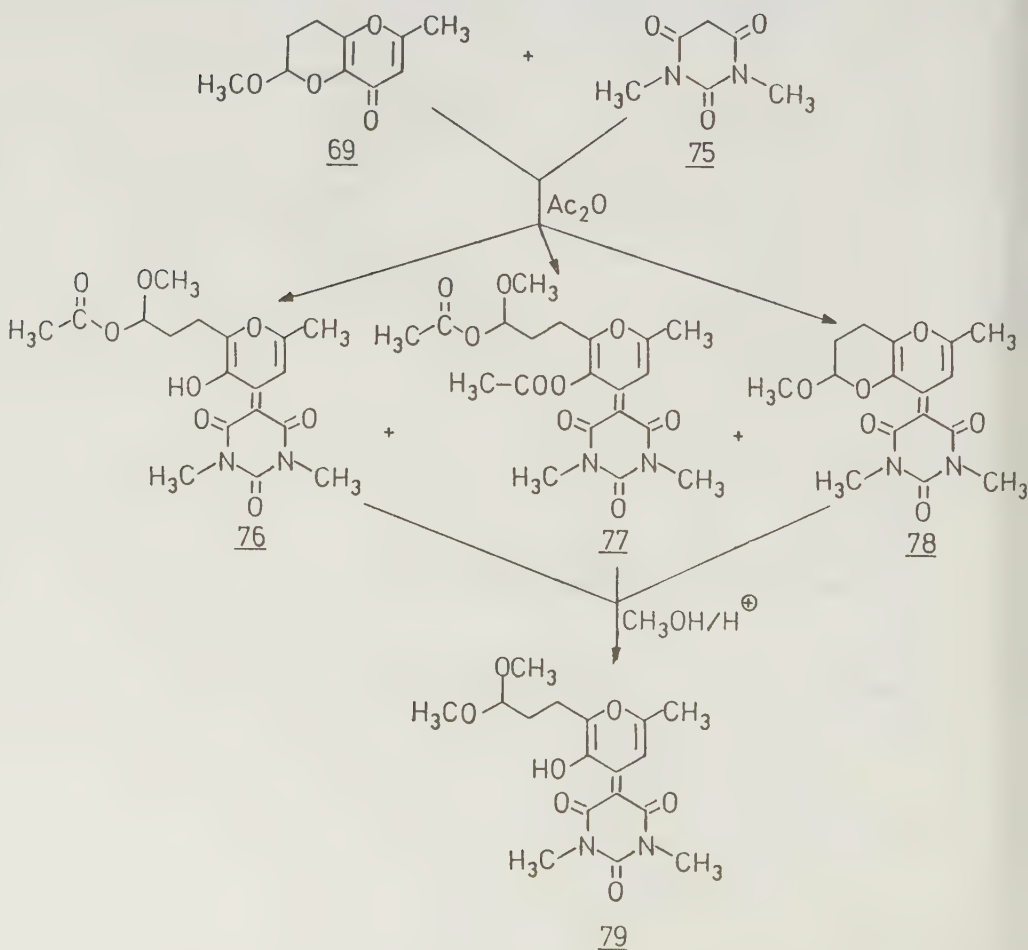


Abb. 8: UV-Spektren von 69 und 73 (beide CHCl_3)

Da sich 4-Pyrone unter geeigneten Reaktionsbedingungen mit CH-aciden Verbindungen kondensieren lassen⁵⁰⁾, versuchte ich das Pyrano-pyron 69 mit 1,3-Dimethylbarbitursäure 75 zur Reaktion zu bringen. Erhitzen in Acetanhydrid (1 h) führte zu drei chromatographisch trennbaren Reaktionsprodukten, die nach Methanol-Behandlung ein viertes einheitliches Produkt lieferten.



Alle drei Verbindungen 76, 77 und 78 ließen sich jeweils durch kurzes Aufkochen der Reinsubstanzen mit methanolischer Salzsäure zu 79 umsetzen.

Die Strukturzuordnung gelingt - unter Zuhilfenahme von IR- und Massenspektren - durch Interpretation der ^1H -NMR-Spektren:

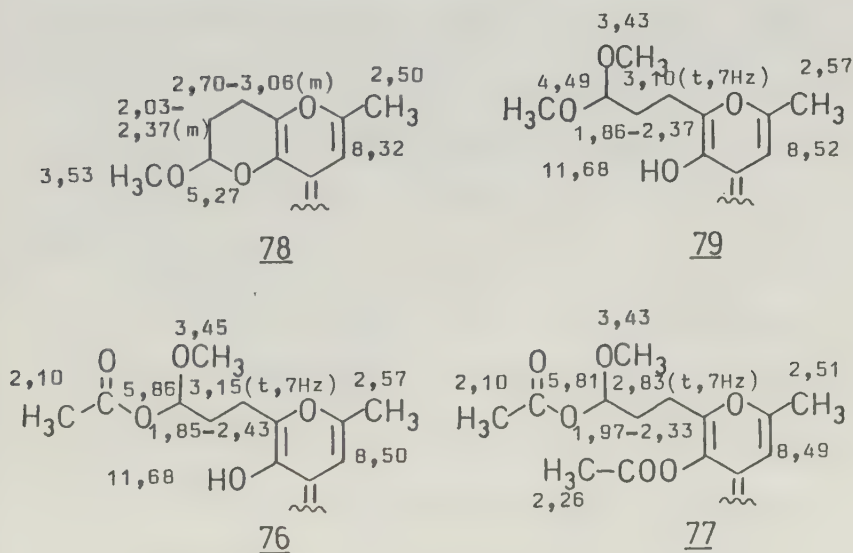


Abb. 9: ^1H -NMR-Daten von 76, 77, 78 und 79 (jeweils CDCl_3)

Das ringgeschlossene Produkt 78 weist die typischen Signale eines 2,3-anellierten Pyranrings auf: Zwei Multipletts bei 2,03 - 2,37 ppm (2H) und 2,70 - 3,06 ppm (2H) sowie ein Triplett ($J = 3 \text{ Hz}$) bei 5,27 ppm (1H).

Ein Singulett bei 3,53 ppm (CH_3O -Gruppe) sowie ein Molekulargewicht von 334 (ms) untermauern die Struktur 78. Ein um 32 Masseneinheiten höheres Molekulargewicht ($m/e = 366$) besitzt die Substanz 79. Der Einbau eines Moleküls Methanol führt im ^1H -NMR-Spektrum zur Intensitätsverdopplung des Singuletts bei 3,43 ppm ($2 \times \text{CH}_3\text{O}$ -Gruppe). Gleichzeitig tritt ein nach D_2O -Zugabe verschwindendes Singulett bei 11,68 ppm für die OH-Gruppe auf.

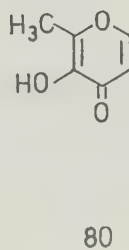
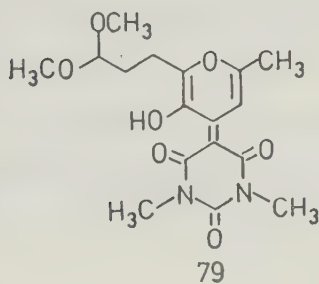
Besonders deutlich läßt sich die konformative Fixierung des Dihydropyranrings in 78 erkennen - nämlich die axiale Stellung der CH_3O -Gruppe durch den Anomeren Effekt -, wenn man die Spektren des ringgeschlossenen Produkts 78 und der ringoffenen Verbindung 79 miteinander vergleicht: Bei 79 spaltet das Signal der CH_2 -Gruppe neben dem Pyranring zu einem scharfen Triplett ($J = 7 \text{ Hz}$) auf, die beiden CH_2 -Protonen sind also magnetisch äquivalent. Magnetisch nicht äquivalent, da konformativ fixiert, sind dagegen die Protonen der entsprechenden CH_2 -Gruppe im ringgeschlossenen Pyrano-pyran 78, weshalb sie ein Multiplett bei 2,70 - 3,06 ppm verursachen.

Im Monoacetat 76 spiegelt das Singulett bei 11,68 ppm (OH-Gruppe) die ringoffene Struktur wider. Die starke Tieffeldverschiebung des acetalischen CH-Tripletts (5,86 ppm, $J = 5 \text{ Hz}$) spricht dafür, daß sich zusätzlich zu einer CH_3O -Gruppe (3,45 ppm, s, 3H) an diesem Kohlenstoffatom eine Acetoxy-Gruppe befindet. Diese ist sowohl im ^1H -NMR-Spektrum durch ein Singulett bei

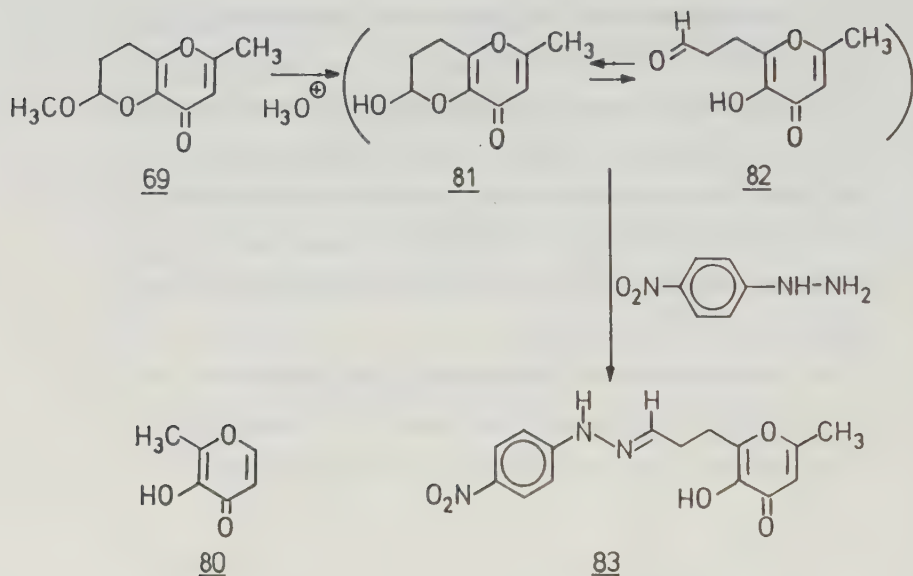
2,10 ppm (3H) als auch im IR-Spektrum durch eine Esterbande (1735 cm^{-1}) nachweisbar.

Im IR-Spektrum des Diacetats 77 taucht eine weitere Carbonylbande bei 1780 cm^{-1} auf, die charakteristisch für einen Enolester ist. Das Fehlen eines OH-Signals sowie das Auftreten eines weiteren Singulets bei 2,26 ppm (3H) im ^1H -NMR-Spektrum passen gut zu der vorgeschlagenen Struktur 77.

In der Struktur der ringoffenen Kondensationsprodukte (z.B. 79) ist - abgesehen vom Barbitursäurerest - die Struktur des Aromastoffs Maltol 80 zu erkennen.



Ich versuchte deshalb den Dihydropyranring in 69 - ohne vorherige Kondensation mit Barbitursäure - gezielt zu öffnen, indem ich mit verdünnter Salzsäure hydrolysierte. Der mit dem Halbacetal 81 im tautomeren Gleichgewicht stehende Hydroxyaldehyd 82 ließ sich dann mit p-Nitrophenylhydrazin als kristallines p-Nitrophenylhydrazon 83 abfangen.



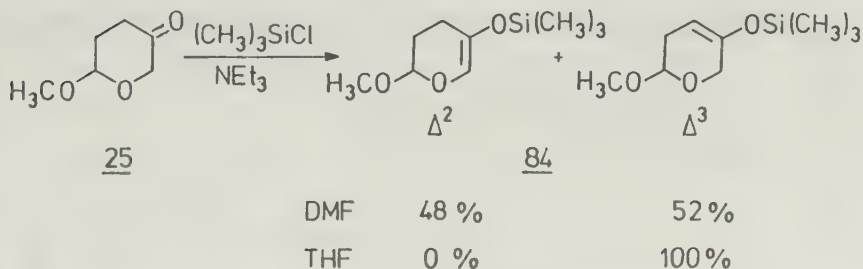
Im ^1H -NMR-Spektrum von 83 ruft der 4-Pyronring die beiden Singulets bei 2,26 ppm (3H, CH_3) und 6,23 ppm (1H, olefinisches Proton) hervor, die aromatischen Protonen bilden zwei Dubletts ($J = 9$ Hz) bei 7,02 ppm und 8,13 ppm und die Seitenkette wird durch ein Multiplett bei 2,65 - 3,09 ppm (4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) sowie ein Triplet bei 7,47 ppm ($J = 4$ Hz, 1H) repräsentiert. Zu einem breiten Signal bei 3,14 - 3,66 ppm (2H) fallen die Absorptionen der beiden mit D_2O austauschbaren Protonen (OH, NH) zusammen.

Auf diesem Weg ließ sich also das 4-Pyron 83 gewinnen, das sich vom Maltol 80 nur durch die Stellung der Methylgruppe und die Seitenkettensubstitution unterscheidet.

4.4. Darstellung, Struktur und Umsetzungen des Silylenolethers Δ^3 -84

Die Überführung in Silylenolether stellt eine weitere Methode dar, um Ketone für elektrophile Substitutionen (z.B. Aldolreaktion) zu aktivieren. Bei unsymmetrischen Ketonen sind jedoch zwei regioisomere Silylenolether möglich.

Ich versuchte nun die Umsetzung des Methoxypyranons 25 zum Trimethylsilylenolether so zu steuern, daß ausschließlich ein Regioisomer entsteht oder zumindest deutlich überwiegt. Dazu erhitzte ich zunächst das Methoxypyranon 25 nach einem von House⁵¹⁾ vorgeschlagenen Verfahren mit Chlortrimethylsilan und Triethylamin in Dimethylformamid.



Durch Destillation ließ sich eine farblose Flüssigkeit isolieren, deren ¹H-NMR-Spektrum durch je zwei Singulets für die (CH₃)₃SiO-Gruppe (0,18 ppm und 0,22 ppm) und die CH₃O-Gruppe (3,49 ppm und 3,53 ppm) deutlich zeigt,

daß es sich um eine Mischung der beiden Regioisomere handelt. Durch Integration der Olefinsignale (6,24 ppm, Olefinproton des Δ^2 -Isomeren; 4,68 - 5,04 ppm, Olefinproton des Δ^3 -Isomeren - überlagert durch die Signale der acetalischen Protonen) läßt sich ein $\Delta^2:\Delta^3$ -Isomerenverhältnis von 48 : 52 feststellen.

Diese Isomerenverteilung war nicht befriedigend. Eine Verbesserung der $\Delta^2:\Delta^3$ -Relation wollte ich durch Erniedrigen der Reaktionstemperatur erreichen, wie sich das bei der regioselektiven Darstellung des Trimethylsilylenolethers aus dem Tetrahydro-3-pyranon 44 bewährt hatte³⁷⁾. Dazu tauschte ich das Lösungsmittel Dimethylformamid gegen Tetrahydrofuran aus und erhielt nach 50 stündigem Rückflußerhitzen wiederum eine farblose Flüssigkeit (80,8 % Ausbeute).

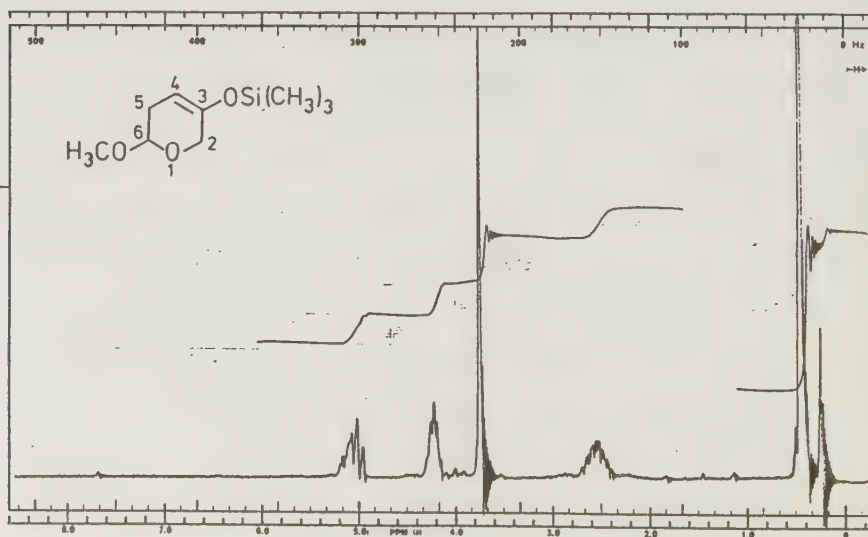


Abb. 10: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Δ^3 -84 (CDCl_3)

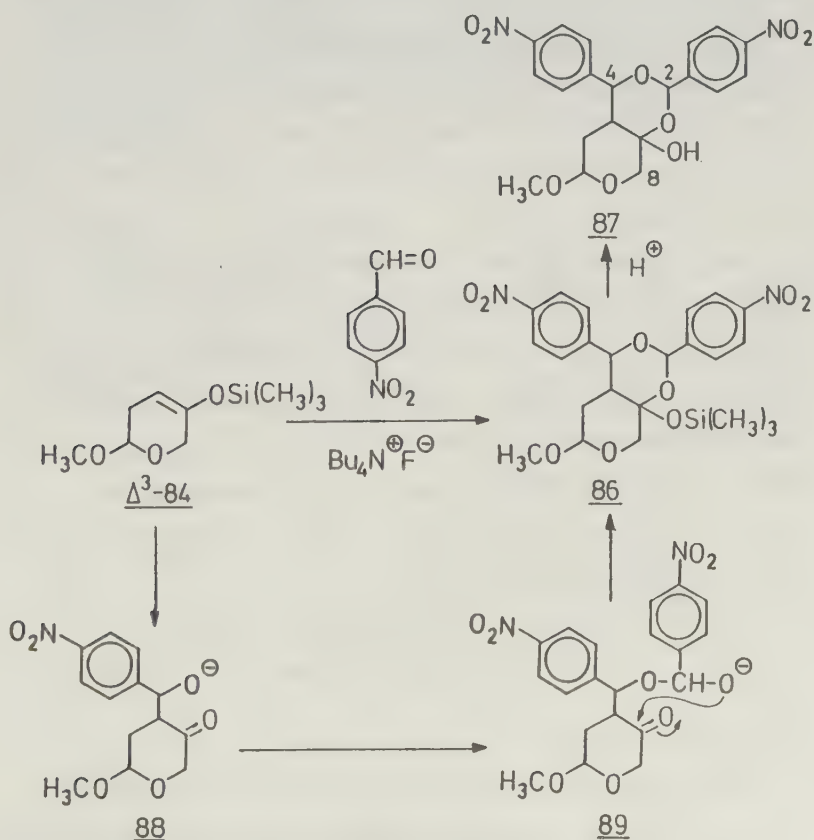
Im ^1H -NMR-Spektrum dokumentieren scharfe Signale bei 0,23 ppm (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}-$) und 3,52 ppm (3H, CH_3O), daß eine einheitliche Verbindung vorliegt. Das Fehlen des Olefinsignals des Δ^2 -Isomeren bei 6,24 ppm sowie das Auftreten eines Signals bei 3,87 - 4,10 ppm (2H, $2-\text{CH}_2$) spricht für das ausschließliche Vorliegen des Δ^3 -Isomeren. Das dazu passende Signal des olefinischen 4-C-Protons fällt bei 4,67 - 5,00 ppm mit dem Signal des acetalischen 6-C-Protons zu einem Multiplett zusammen.

Demnach ließ sich durch Reduzierung der Reaktions-temperatur die thermodynamische Äquilibrierung zum Δ^2 -Isomer vollständig unterdrücken und der isomerenreine Silylenolether Δ^3 -84 gewinnen, dessen 4-Position selektiv für elektrophile Substitutionen aktiviert ist.

Die Umsetzung des Silylenolethers Δ^3 -84 mit Aldehyden nach dem von Mukaiyama⁵²⁾ entwickelten Verfahren (äquimolare Menge TiCl_4 , -78°C) führte aber nur zur Zersetzung des Startmaterials. Dafür ist wohl die Acetalgruppierung verantwortlich, die von der Lewis-Säure TiCl_4 ebenfalls angegriffen werden kann; beschrieben ist z.B. die gezielte Darstellung von β -Alkoxycarbonyl-Verbindungen aus Acetalen und Silylenolethern unter TiCl_4 -Katalyse⁵³⁾. In dem Spezialfall des Silylenolethers Δ^3 -84, der Acetal und Silylenolether in einem Molekül enthält, führt dies - wie beobachtet - zur Polymerisation.

gesättigtes Keton) im IR-Spektrum bestätigen ebenso das Vorliegen des Aldols 85 wie Molekulargewicht (ms) und Elementaranalysen.

Die Fluorid-Ionen (12,6 mol % $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$) katalysierte Umsetzung des Silylenolethers Δ^3 -84 mit p-Nitrobenzaldehyd lieferte statt des erwarteten 1:1-Addukts das 1:2-Addukt 87.



Die Aufnahme eines zweiten Moleküls p-Nitrobenzaldehyd drückt sich im Massenspektrum durch den Molpeak ($m/e = 432$) sowie im ^1H -NMR-Spektrum durch das Auftreten der Aromatenprotonen mit doppelter Intensität (8H statt 4H) aus. Daß es sich um ein 3,4-anelliertes Pyran handelt, belegt das Singulett bei 4,17 ppm (2H, 8-CH_2), dessen chemische Verschiebung typisch für die Nachbarschaft zum Ringsauerstoff ist. Das Singulett bei ungewöhnlich niedrigem Feld (6,95 ppm, 1H) wird von dem isolierten Proton des 1,3-Dioxanrings verursacht. Im IR-Spektrum findet man zwar eine OH-Valenzschwingung (3480 cm^{-1}), jedoch fehlt die für Aldoladdukte charakteristische Carbonylbande (vgl. Aldol 85).

Das Auftreten solcher 1:2-Addukte (wie z.B. 87) wurde auch von I. Kuwajima⁵⁴⁾ beobachtet und kann damit erklärt werden, daß der p-Nitrobenzaldehyd schneller mit dem Aldolanion 88 reagiert als das Silylierungsreagenz Fluorotrimethylsilan. So kann über die Zwischenstufe 89 das silylierte Halbacetal 86 entstehen, aus dem durch saure Hydrolyse das Pyranodioxan 87 in Freiheit gesetzt werden kann.

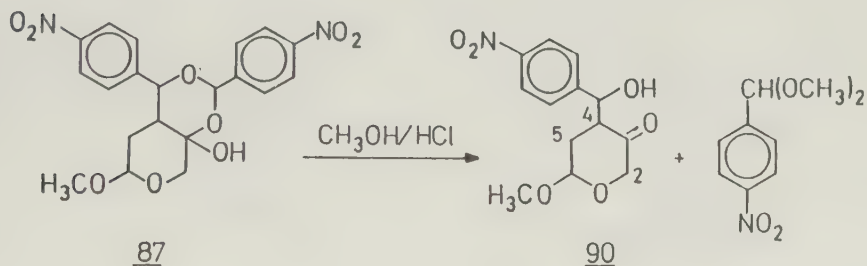
Zur Gewinnung des 1:1-Addukts schlägt Kuwajima die Verwendung relativ hoher Katalysatormengen^{+) (bis zu}

^{+) Gesteigerte $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ -Konzentration führt zu erhöhter Konzentration an Fluorotrimethylsilan, wodurch die Silylierung von 88 gegenüber der Reaktion mit einem weiteren Äquivalent Aldehyd in den Vordergrund rücken soll.}

20 mol % $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$), die Zugabe von Fluortrimethylsilan oder die saure Hydrolyse des 1:2-Addukts vor⁵⁴⁾.

Jedoch selbst mit 18 mol % $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ lieferte die "Aldolreaktion" des Silylenolethers Δ^3 -84 mit p-Nitrobenzaldehyd unverändert das 1:2-Addukt 87.

Ich erzeugte deshalb durch Umsetzung des Silylenolethers Δ^3 -84 mit zwei äquivalenten p-Nitrobenzaldehyd gezielt das 1:2-Addukt 87 und versuchte dieses zu hydrolysieren. Nach dreistündigem Erhitzen von 87 in methanolischer Salzsäure ließ sich dann das Aldoladdukt 90 isolieren.

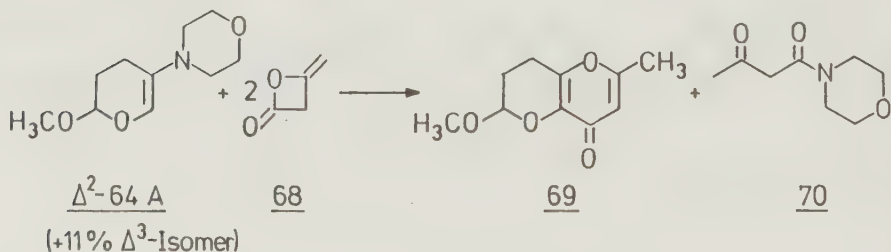


Im ^1H -NMR-Spektrum von 90 tritt die 2- CH_2 -Gruppe bei 4,07 - 4,52 ppm (2H) als Multiplett auf. Zusammen mit den beiden Multipletts bei 2,18 - 2,65 ppm (5- CH_2) und bei 2,71 - 3,27 ppm (2H, 4-CH und OH) spricht dies - wie erwartet - für das Vorliegen eines 4-substituierten 3-Pyranons. Zwei Singuletts bei 3,44 ppm und 3,56 ppm (zusammen 3H) für die CH_3O -Gruppe deuten auf eine Mischung von zwei Diastereomeren hin. Dies wird auch

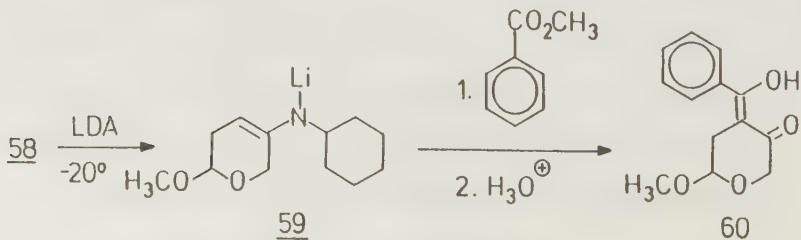
durch das IR-Spektrum bestätigt, das neben einer OH-Valenzschwingung (3440 cm^{-1}) zwei Carbonylbanden (1725 cm^{-1} und 1710 cm^{-1}) aufweist.

Insgesamt stehen mit dem Morpholin-Enamin 64 A, der Schiff'schen Base 58 (bzw. ihres thermodynamisch erzeugten Lithiumsalzes 59) und dem Silylenolether Δ^3 -84 drei reaktive Intermediate für regioselektive Umsetzungen zur Verfügung:

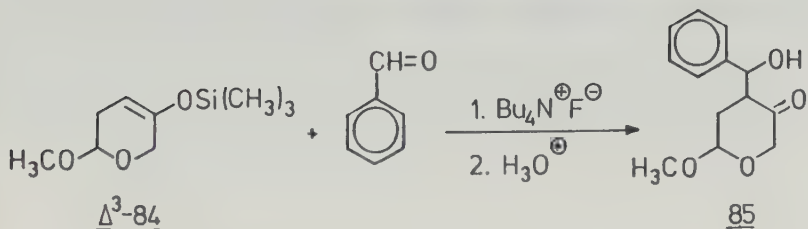
Mit dem Morpholin-Enamin 64 A können regioselektiv 2,3-Anellierungen durchgeführt werden, z.B.:



Das Lithio-Enamin 59 - aus der Schiff'schen Base 58 unter thermodynamischen Bedingungen gebildet - läßt sich gezielt in 4-Position acylieren:



Schließlich gelangen regioselektive Aldoladditionen
mit dem Silylenolether Δ^3 -84:

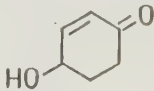
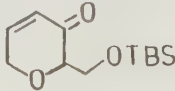
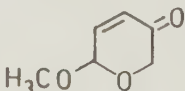


5. Diels-Alder Reaktionen mit dem Methoxypyranon 24 und Umsetzungen der Cycloaddukte

5.1. 24 als Dienophil: Reaktivitätsabschätzung

Bekanntlich steuert bei [4+2]-Cycloadditionen von akzeptorsubstituierten Dienophilen (z.B. 24) die LUMO (Dienophil) / HOMO (Dien) - Interaktion den größten Betrag zum Energiegewinn bei, wobei der Energiegewinn um so größer ist, je niedriger das LUMO-Energieniveau des Dienophils liegt⁵⁶⁾.

Tab. 3: LUMO-Energieniveaus in kcal/mol verschiedener α/β -ungesättigter Ketone⁵⁷⁾

			
<u>91</u>	<u>92</u>	<u>93</u>	<u>24</u>
UMO -4,63	-6,48	-9,96	-11,04

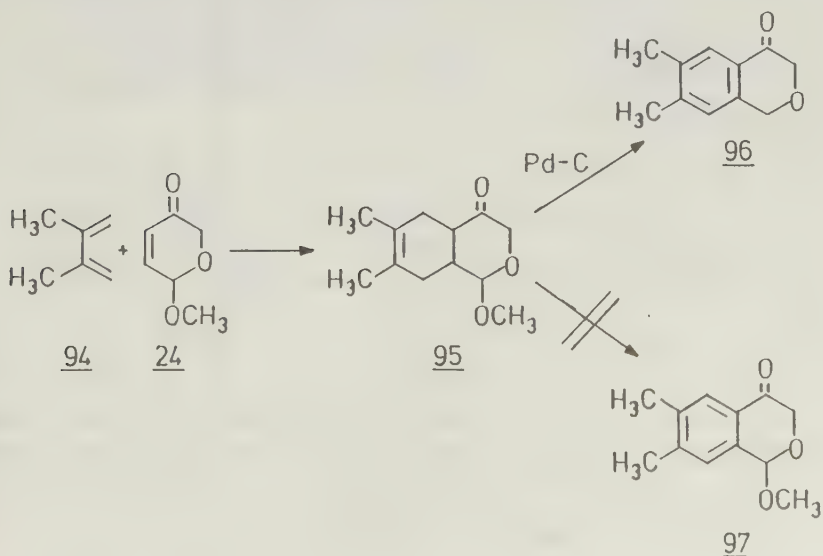
Semiempirische Berechnungen (s. Tab. 3) haben gezeigt, daß in 24 nicht nur die Carbonylgruppe sondern auch die Acetalgruppe das Energieniveau des LUMO erniedrigt, wobei der Ringsauerstoff der entscheidende Faktor zu sein scheint: Vergleicht man die LUMO-Energieniveaus von 91 und 93 so ergibt sich eine Absenkung um 5,33 kcal/mol durch die Einführung des Ringsauerstoffs, während die

4-Hydroxylgruppe in 92 nur eine Reduzierung um 1,85 kcal/mol bewirkt. In 24 addieren sich die Effekte des Ringsauerstoffs und der exocyclischen CH_3O -Gruppe (Absenkung des LUMO-Energieniveaus im Vergleich zu 91 um 6,41 kcal/mol).

Um Erfahrungen mit der Reaktionsfähigkeit des Methoxypyranons 24 in Diels-Alder Reaktionen zu gewinnen, setzte ich 24 mit verschiedenen Dienen um.

5.2. 2,3-Dimethylbutadien als Dien

J. Jurczak und M. Tkacz hatten die Cycloaddition des Methoxypyranons 24 mit dem Butadien 94 unter hohem Druck (11 kbar) durchgeführt³¹⁾. Ich versuchte, das Cycloaddukt 95 durch Erhitzen in Toluol zu gewinnen⁴⁾.



⁴⁾ G. Jones hatte bereits 95 durch Erhitzen des Halbacetals 29 mit 94 und anschließender Methylierung erhalten⁵⁸⁾.

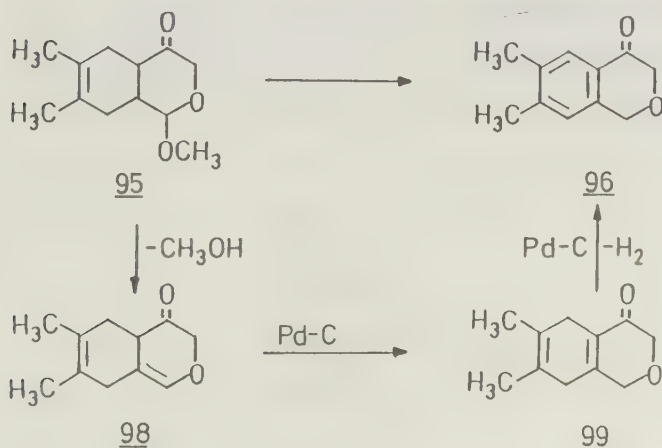
Nach 30 h bei 100°C erhielt ich das Tetrahydroisochromanon 95 in 55,5 % Ausbeute. Durch Dehydrierung sollte nun aus 95 ein 4-Isochromanon darstellbar sein. Dazu erhitze ich zunächst 95 mit Palladium/Kohle in Cyclohexen. Jedoch war auch nach mehreren Tagen eine Umsetzung nicht feststellbar. Ich erhöhte deshalb die Reaktionstemperatur durch Austausch von Cyclohexen gegen Diethylenglycol-dimethylether als Lösungsmittel. Nach 48 h war die Reaktion beendet und ich isolierte farblose Kristalle. Das Reaktionsprodukt zeigte überraschenderweise eine Molmasse von 176 (statt 206 für 97).



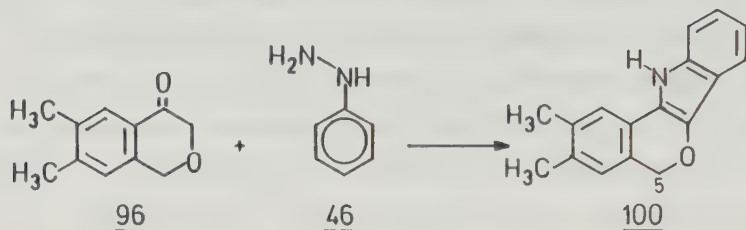
Abb. 11: ^1H -NMR-Spektrum von 96 (CDCl_3)

Das ^1H -NMR-Spektrum paßt mit fünf Singulett mit den Intensitäten 1:1:2:2:6 zur Formel 96. Die Signale der beiden phenylsubstituierten CH_3 -Gruppen fallen bei 2,36 ppm (6H) zusammen, während die CH_2 -Gruppen neben dem Ringsauerstoff sich durch Absorptionen bei 4,40 ppm (3-CH_2) und 4,92 ppm (1-CH_2) unterscheiden. Das Auftreten der beiden aromatischen Protonen als Singulett bei 7,10 ppm (8-CH) und 7,93 ppm (5-CH) - ohne vicinale oder allylische Kopplung - ist typisch für eine 1,4-Anordnung. Da ein Singulett für eine CH_3O -Gruppe im Bereich von ca. 3,5 ppm fehlt, kann die Struktur 97 ausgeschlossen werden.

Als Mechanismus vermute ich eine thermische Methanol-Abspaltung mit anschließender Verschiebung der Doppelbindung in Konjugation zur Carbonylgruppe. Das entstehende Dihydrobenzol-Derivat 99 kann dann leicht zum Isochromanon 96 dehydriert werden.

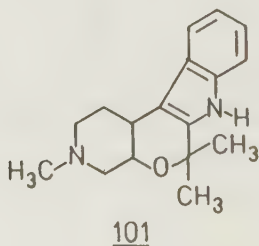


Mit Phenylhydrazin 46 ließ sich an das Isochromanon 96 ein Indol nach Fischer anellieren.



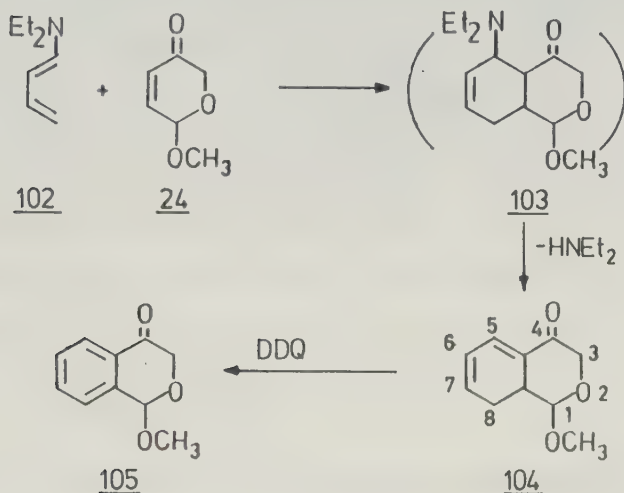
Der anellierte Indolring von 100 verrät sich im IR-Spektrum durch die NH-Bande (3400 cm^{-1}) und im ^1H -NMR-Spektrum durch das verbreiterte Singulett bei 11,17 ppm (NH), das nach D_2O -Zugabe verschwindet. Außerdem findet man im Aromatenbereich ein Multipllett für 6H (6,73 - 7,71 ppm); im aliphatischen Bereich treten dagegen nur noch zwei Singulettts auf: bei 2,29 ppm (6H, $2 \times \text{CH}_3$) und bei 5,26 ppm (2H, 5- CH_2).

Die Darstellung des Benzopyrano-indols 100 war deshalb interessant, weil das ähnlich angular anellierte Pyran 101 im Tierversuch blutdrucksenkende Eigenschaften zeigt⁵⁹⁾.



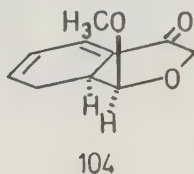
5.3. 1-Diethylaminobutadien als Dien

Unter wesentlich milderen Reaktionsbedingungen (0°C - 20°C) ließ sich das Methoxypyranon 24 mit dem elektronenreichen (donorsubstituierten) Dien 102 umsetzen.



Das Cycloaddukt 103 war jedoch nicht isolierbar; es spaltete - als β -Aminoketon - sofort Diethylamin ab und ich erhielt das sauerstoffempfindliche Dihydroisochromanon-Derivat 104. Neben den wenig aussagenden Multipletts für die 8-CH_2 - und 8a-CH -Gruppe sowie für die olefinischen Protonen fällt im ^1H -NMR-Spektrum die Überlagerung der beiden Dubletts der 3-CH_2 -Gruppe ($4,13\text{ ppm}$ und $4,49\text{ ppm}$, $J_{\text{gem}} = 18\text{ Hz}$) mit dem Dublett des acetalischen Protons am 1-C auf ($4,50\text{ ppm}$, $J = 7,5\text{ Hz}$).

Aus der Kopplungskonstanten $J_{H^1-C^1-C^8a-H^8a} = 7,5 \text{ Hz}$ kann man auf einen Diederwinkel $H^1-C^1-C^8a-H^8a$ von ca. 30° schließen. Unter der Annahme, daß die CH_3O -Gruppe axial steht (Anomerer Effekt), läßt sich für 104 folgende Strukturformel aufstellen (vgl. auch Kap. 5.6., Strukturzuordnung von 119):



In einem weiteren Ansatz erhitze ich - ohne Reinigung von 104 - das Rohprodukt mit DDQ. Nach sc Auftrennung und anschließender Destillation erhielt ich ein farbloses Öl, das langsam kristallisierte (Schmp. = $35-38^\circ\text{C}$).

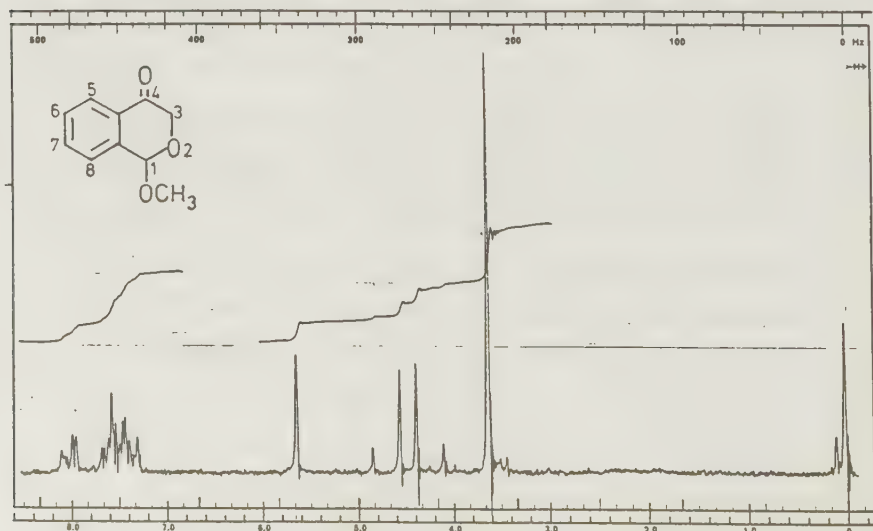
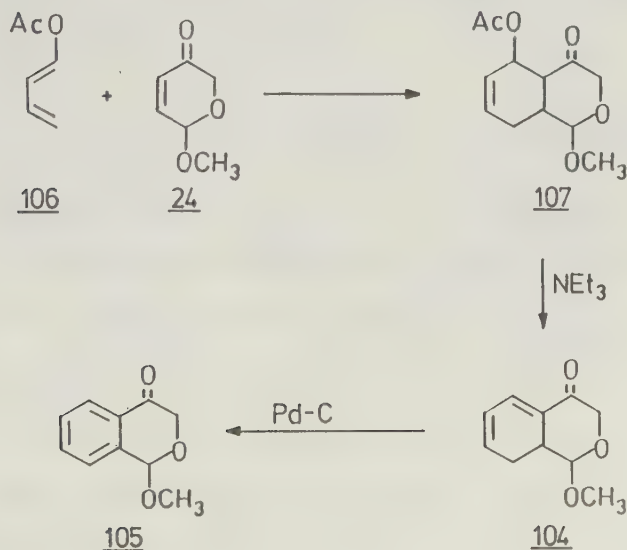


Abb. 12: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 105 (CDCl_3)

Im Vergleich zu 104 ist das ^1H -NMR-Spektrum von 105 deutlich vereinfacht: Die beiden Singulets bei 3,69 ppm (CH_3O -Gruppe) und bei 5,69 ppm (acetalisches Proton) zusammen mit den beiden Dubletts bei 4,28 ppm und 4,73 ppm ($J_{\text{gem}} = 17 \text{ Hz}$, 3-CH_2) charakterisieren den Pyranringteil. Der aromatische Teil des Moleküls wird durch zwei Multipletts bei 7,27 - 7,77 ppm (3H) und 7,92 - 8,17 ppm (1H, peri-Proton) wiedergegeben.

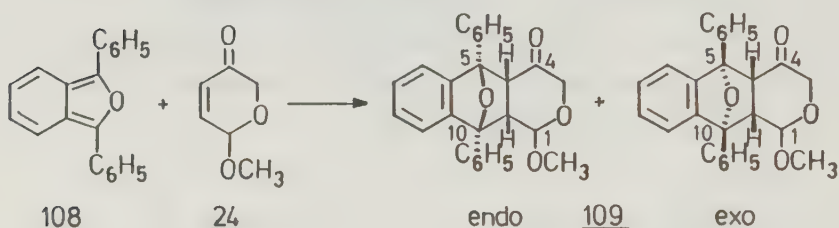
Gleichzeitig mit meinen Untersuchungen veröffentlichten P.G. Sammes und R.J. Whittby³²⁾ die Umsetzung von 24 mit dem 1-Acetoxybutadien 106.



Sie erhielten so die Isochromanon-Derivate 104 und 105. In der Veröffentlichung fehlen allerdings sowohl experimentelle Angaben als auch mikroanalytische und Spektraldaten.

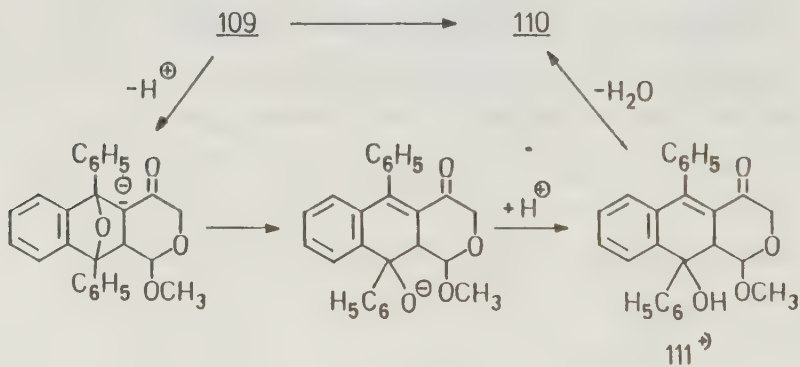
5.4. 1,3-Diphenylisobenzofuran als Dien

Bei der Umsetzung des sehr reaktionsfreudigen Diens 1,3-Diphenylisobenzofuran 108 mit dem Methoxypyranon 24 in Toluol erhielt ich eine tief orangefarbene Suspension, die sich langsam aufhellte. Es entstand eine klare Lösung, aus der sich farblose Kristalle abschieden.



Es gelang durch fraktionierte Kristallisation die beiden Diastereomere zu trennen. In den ¹H-NMR-Spektren der beiden Diastereomeren absorbieren die acetalischen Protonen als Dubletts, deren Kopplungskonstanten 1 Hz betragen. Diese identischen Kopplungskonstanten lassen auf gleiche Konfiguration der Asymmetriezentren 1-C und 10a-C (damit auch 4a-C) schließen. Die beiden Diastereomere unterscheiden sich also in der Konfiguration am 10-C (und damit auch am 5-C) - sie stellen also endo- und exo-Isomere dar. Eine exakte Konfigurationszuordnung - insbesondere die Stellung der CH₃O-Gruppe - ist aber weder durch Interpretation der ¹H-NMR-Spektren noch der ¹³C-NMR-Spektren möglich.

Gruppe) und 5,37 ppm (acetalisches Proton) bilden sie das typische Signalmuster des Pyranringteils. Die Signale der aromatischen Protonen treten als zentriertes Multipllett zwischen 7,00 und 8,05 ppm auf. Die Aromatisierung erkennt man auch an der IR-Carbonyl-Absorption, die zu niedrigeren Wellenzahlen (1695 cm^{-1}) im Vergleich zu 109 (1720 cm^{-1}) verschoben ist. Im Massenspektrum findet man jetzt einen deutlichen Molpeak: $M^+ = 380$.



Die Reaktion sollte über eine Ablösung des 4a-C-Protons mit anschließender Aufspaltung der 5,10-Epoxy-Brücke verlaufen, der Protonierung und Wassereliminierung zum Naphthopyranon 110 folgt.

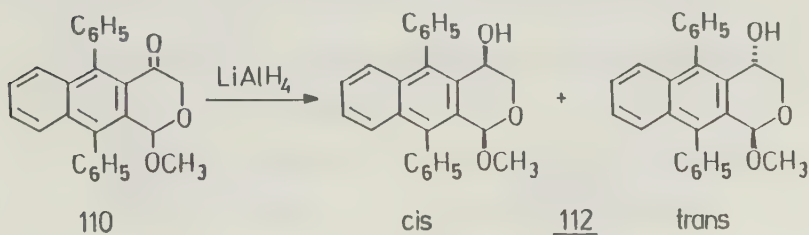
Da die Ausbeute an 110 nur ca. 58 % betrug, untersuchte ich das Verhalten der einzelnen Diastereomere bei der

⁺) Die Isolierung eines Dihydro-Alkohol-Derivats (analog zu 111) nach $NaOCH_3$ -Behandlung einer ähnlichen sauerstoff-überbrückten Verbindung ist beschrieben⁶²⁾.

Dehydratisierungsreaktion, wozu ich die Reaktion dünn-
schichtchromatographisch verfolgte. Nach gleichen
Reaktionszeiten ergaben beide Ansätze die gleiche
Ausbeute an 110: 49,3 % aus 109 (1. Kristallfraktion) und
50,2 % aus 109 (2. Kristallfraktion)⁺⁾ . Bei weiteren
Dehydratisierungen arbeitete ich deshalb stets mit der
Diastereomeren-Mischung.

5.5. Benz[g]isochinoline aus 110

Das Naphthopyranon 110 ließ sich mit LiAlH_4 zu den
beiden diastereomeren Alkoholen cis 112 und trans 112
reduzieren.



Durch fraktionierte Kristallisation ließen sie sich
im Verhältnis cis 112 : trans 112 = 3 : 1 isolieren.
Eine Zuordnung der Konfiguration gelingt durch Aus-
werten der ^1H -NMR-Spektren:

+) Allerdings schien zu Beginn der Reaktion das Isomer
der 1. Kristallfraktion etwas schneller Wasser zu verlieren
als das Isomer der 2. Kristallfraktion.

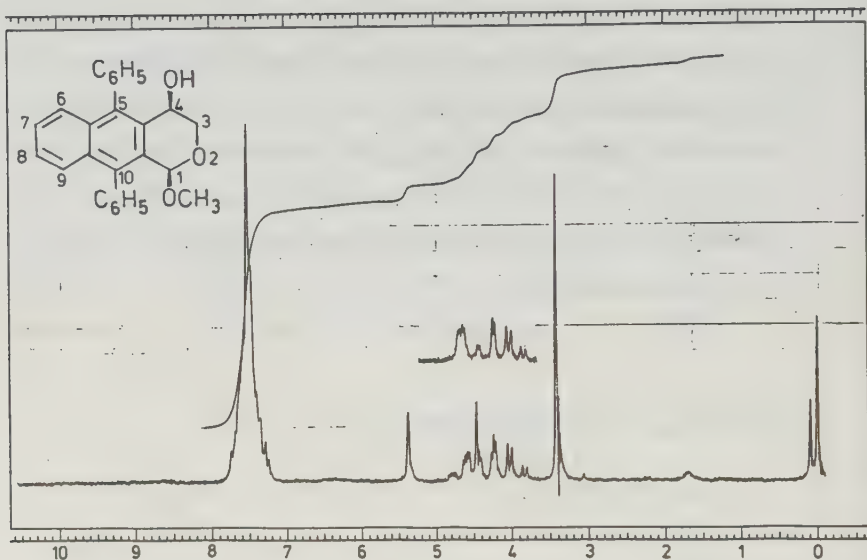
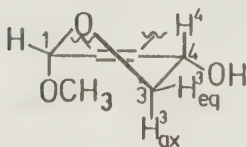


Abb. 13: ^1H -NMR-Spektrum von cis 112 (CDCl_3) + D_2O -Austausch

Tab. 4: Kopplungskonstanten von cis 112 und trans 112



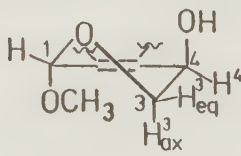
cis 112

$$J_{\text{H}^3_{\text{ax}}/\text{H}^3_{\text{eq}}} = 12 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{H}^3_{\text{ax}}/\text{H}^4} = 3,5 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{H}^3_{\text{eq}}/\text{H}^4} = 2 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{H}^4/\text{OH}} = 12 \text{ Hz}$$



trans 112

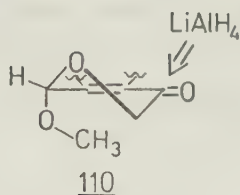
$$J_{\text{H}^3_{\text{ax}}/\text{H}^3_{\text{eq}}} = 13 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{H}^3_{\text{ax}}/\text{H}^4} = 2 \text{ Hz}$$

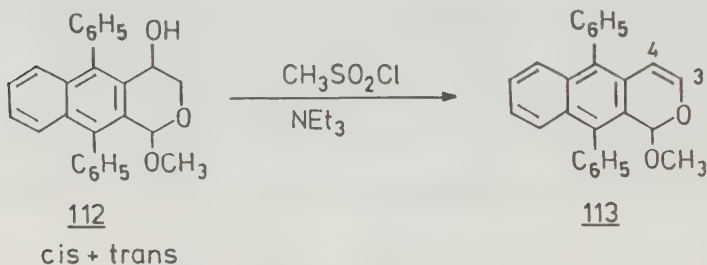
$$J_{\text{H}^3_{\text{eq}}/\text{H}^4} = 2 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{H}^4/\text{OH}} = 7 \text{ Hz}$$

Mit identischen Kopplungskonstanten ($J = 2 \text{ Hz}$) koppeln im Spektrum des Alkohols trans 112 beide 3-CH_2 -Protonen mit dem 4-C-Proton. Sie schließen also mit dem 4-C-Proton jeweils den gleichen Diederwinkel ein - wie in Tab. 4 für das trans-Isomer dargestellt. Im Alkohol cis 112 dagegen unterscheiden sich die Diederwinkel, die die beiden 3-CH_2 -Protonen mit dem 4-C-Proton bilden, so daß unterschiedliche Kopplungskonstanten resultieren. Überraschend ist allerdings die relativ kleine Kopplungskonstante ($3,5 \text{ Hz}$) des axialen 3-C-Protons mit dem axial stehenden 4-C-Proton. Eine Vergrößerung der Kopplungskonstanten wird durch die elektronegativen Substituenten in der Nachbarschaft verhindert. Diese Strukturzuordnung paßt auch sehr gut zur Vorstellung vom Reaktionsmechanismus: Der Angriff von LiAlH_4 von der durch die CH_3O -Gruppe nicht abgeschirmten Seite ist bevorzugt (60,8 % cis 112; 22,1 % trans 112).

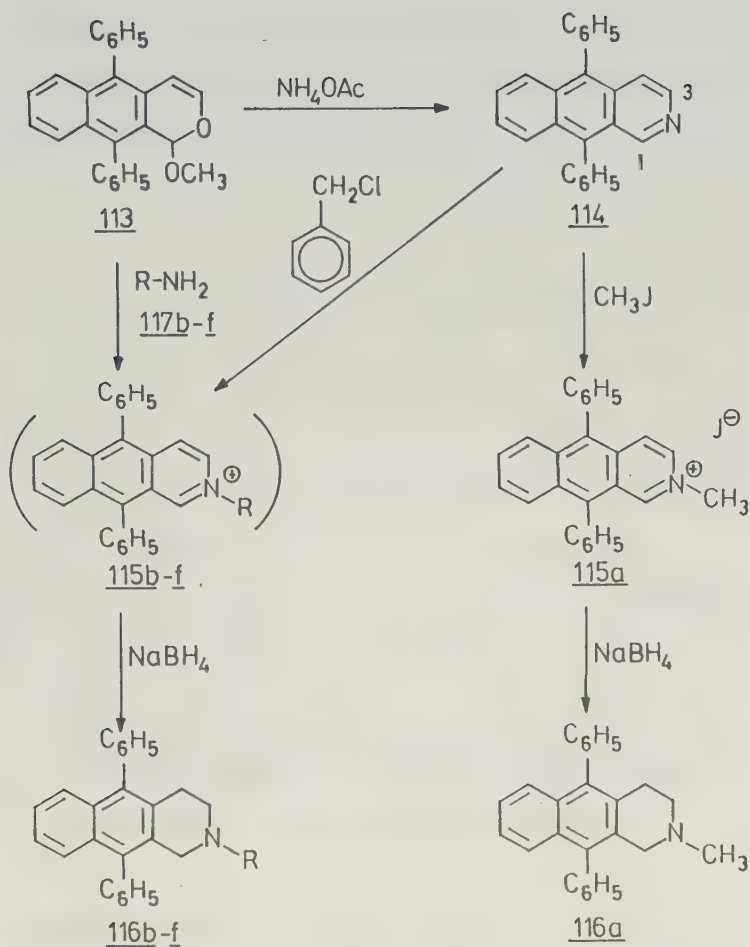


Mit $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}/\text{NEt}_3$ konnte 112 (cis/trans-Gemisch) zum Isochromen 113 dehydratisiert werden.



Die cis-substituierte Doppelbindung wird im ^1H -NMR-Spektrum durch zwei Dubletts ($J = 6 \text{ Hz}$) bei 5,92 ppm (4-CH) und bei 6,63 ppm (3-CH) repräsentiert.

Mit dem Isochromen 113 hatte ich das Äquivalent einer ungesättigten 1,5-Dicarbonylverbindung (Carbonylgruppen sind als Acetal und Enolether maskiert) in der Hand, die sich zu N-Heterocyclen transformieren lassen sollte. Kurzes Erhitzen mit Ammoniumacetat in Eisessig wandelte – wie geplant – das farblose Isochromen 113 in das gelbe Benz[g]isochinolin 114 um (Ausbeute 75,4 %).



b: $\text{R} = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$

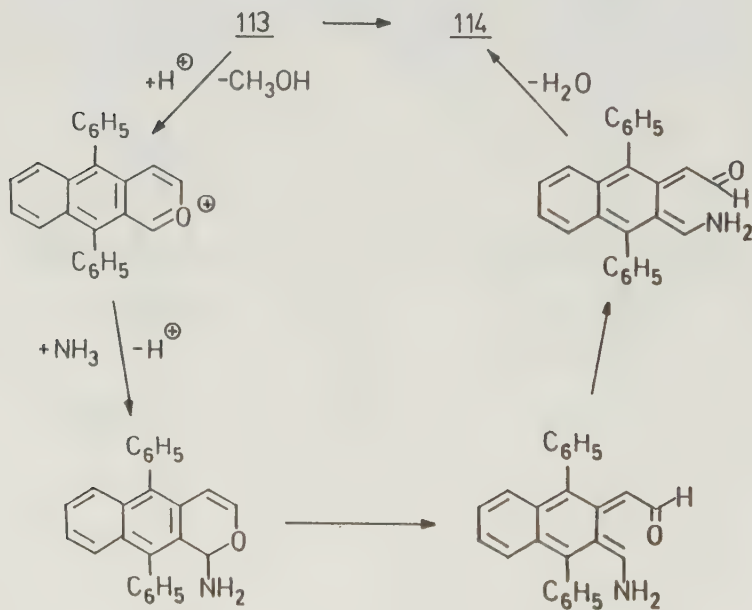
c: $\text{R} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$

d: $\text{R} = -(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

e: $\text{R} = -(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

f: $\text{R} = -\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

Hierbei sollte nach Protonierung und Methanol-Eliminierung ein Pyryliumsalz als Zwischenstufe gebildet werden, das nach nucleophilem Angriff von NH_3 und elektrocyclischer Ringöffnung dann unter Wasseraustritt zum Isochinolin 114 cyclisiert.



Das ^1H -NMR-Spektrum von 114 zeigt nur noch im Aromatenbereich Signale, von denen die für die N-benachbarten Protonen - wie für Isochinoline typisch - zu tieferem Feld verschoben sind: 8,42 ppm (3-CH) und 9,31 ppm (1-CH).

Charakteristisch für 114 ist auch das UV-Spektrum mit dem längstwelligen Maximum bei 409 nm, das im Vergleich zum Hauptmaximum von 113 um fast 100 nm bathochrom verschoben ist.

Tab. 5: Hauptmaxima (CHCl_3) von 113, 114, 115a und 116a

Substanz	Hauptmaximum (nm)	Extinktionskoeffizient
<u>113</u>	318	4,19
<u>114</u>	409	3,81
<u>115a</u>	449	3,83
<u>116a</u>	298	4,04

Eine weitere bathochrome Verschiebung um 40 nm ist nach der Methylierung von 114 zum Isochinolinium-jodid 115a (CH_3J , Acetonitril) zu beobachten, das in Form orangegelber Kristalle anfällt.

Die orangegelbe Farbe des Isochinolinium-jodids 115a war dann als Indikator bei der Reduktion mit NaBH_4 in Methanol nützlich: Da das entstehende Tetrahydroisochinolin 116a farblos ist (s. Tab. 5), ließ sich die benötigte Menge Reduktionsmittel durch die bleibende Entfärbung feststellen. Auf diese Weise ließ sich das Tetrahydroisochinolin 116a in guter Ausbeute (78,1 %) isolieren.

Benzylchlorid reagierte mit dem Isochinolin 114 erst beim Erhitzen. Das N-Benzyl-isochinolinium-chlorid 115b konnte aber nicht zum Kristallisieren gebracht werden. Ich ließ deshalb das Reduktionsmittel NaBH_4 direkt auf das leuchtend gelbe Rohprodukt einwirken und erhielt das kristalline N-Benzyl-tetrahydroisochinolin 116b.

Zur Variation der Umwandlung des Pyranrings im Isochromen 113 zu N-Heterocyclen untersuchte ich die Reaktion mit primären Aminen. Ich erhitze 113 mit Benzylamin in Eisessig und schloß die Reduktion mit NaBH_4 /Methanol an. Auf diesem Reaktionsweg konnte ich wiederum das N-Benzyl-tetrahydroisochinolin 116b gewinnen, das in allen Analysen- und Spektraldaten mit der bereits isolierten Substanz übereinstimmt.

Diese Eintopfsynthese bewährte sich auch bei der Umsetzung mit 2-Phenylethylamin 117c, N,N-Dimethylethylendiamin 117d, N,N-Dimethyl-1,3-propylendiamin 117e und dem Hydrochlorid des Glycinethylesters 117f.

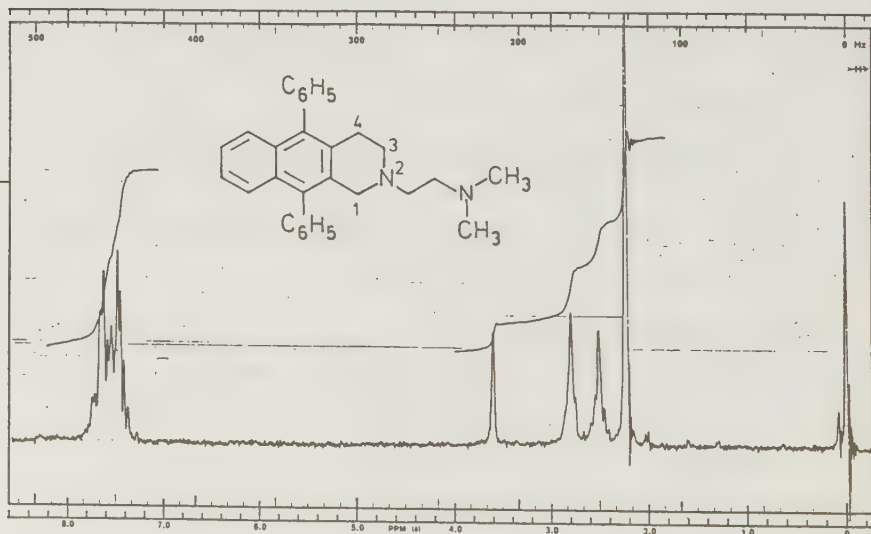


Abb. 14: ^1H -NMR-Spektrum von 116d: (CDCl_3)

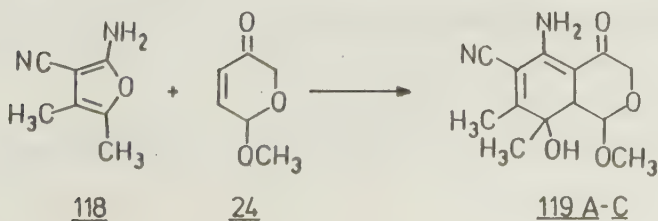
Repräsentativ für die N-substituierten Tetrahydroisochinoline zeigt das ^1H -NMR-Spektrum von 116d ein Singulett bei 3,60 ppm (2H, 1-CH_2) und ein zentriertes Multipllett bei 2,80 ppm (4H, $\text{Aryl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); daneben treten die 14 aromatischen Protonen als Multipllett bei 7,27 - 7,84 ppm auf. Der N-Substituent ist am Singulett bei 2,24 ppm (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) und dem Multipllett bei 2,36 - 2,66 ppm (4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$) zu erkennen.

Als Vertreter dieser Verbindungen wurde das Amino-propyl-Derivat 116e pharmakologisch untersucht (s. Kap. 8).

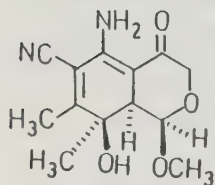
5.6. Das Aminofuran 118 als Dien

Das aus Acetoin durch Reaktion mit Malodinitril leicht zugängliche Aminofuran 118⁶³⁾ ist ein donor- und akzeptorsubstituiertes Dien. Ich untersuchte seine Eignung zur Cycloaddition mit dem Methoxypyranon 24, weil das Additionsprodukt nach Dehydratisierung ein Isochromanon liefern sollte, bei dem die 5-Aminogruppe weitere Ringschlüsse ermöglichen sollte.

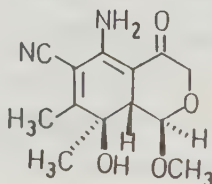
Ich erhitzte 24 mit 118 in Dioxan und erhielt in guter Ausbeute (82,4 %) eine Mischung von drei Diastereomeren.



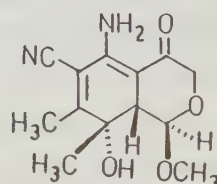
Rotationschromatographisch ließen sie sich trennen und durch Auswertung der ^1H -NMR-Spektren, insbesondere der chemischen Verschiebungen der 8a-C-Protonen und der Kopplungskonstanten $J_{\text{H}^1/\text{H}^{8a}}$, den Formeln 119 A, 119 B und 119 C zuordnen.



119 A



119 B



119 C

Tab. 6: Chemische Verschiebungen der 8a-C-Protonen, Kopplungskonstanten $J_{\text{H}^1/\text{H}^{8a}}$ und Diederwinkel (Dw)⁺ in den drei Diastereomeren 119 A-C

Substanz	(ppm)	$J_{\text{H}^1/\text{H}^{8a}}$ (Hz)	Dw (Grad)
<u>119 A</u>	2,98	8,0	30
<u>119 B</u>	3,16	3,6	90
<u>119 C</u>	2,69	3,6	90

Die Kopplungskonstante von 3,6 Hz in den Spektren von zwei Diastereomeren deutet auf einen Diederwinkel von ca. 90 Grad. Dieser Winkel wird im Dreiding-Modell für die Moleküle mit den Formeln 119 B und 119 C gebildet.

⁺) Die Diederwinkel $\text{H}^1-\text{C}^1-\text{C}^{8a}-\text{H}^{8a}$ wurden im Dreiding-Modell vermessen.

Im Gegensatz dazu ist im Dreiding-Modell der Formel 119 A ein Diederwinkel von ca. 30 Grad zu erkennen, der mit der großen Kopplungskonstante (8 Hz) vereinbar ist.

Um die Konfiguration am 8-C zu ermitteln, versuchte ich den Einfluß der Substituenten (OH, CH₃) am 8-C auf das Nachbarproton H^{8a} abzuschätzen: In Tabellen für Cyclohexane⁶⁴⁾ wird angegeben, daß ein axiales Proton durch eine benachbarte axiale OH-Gruppe um 0,23 ppm, durch eine axiale CH₃-Gruppe um 0,25 ppm zu tieferem Feld verschoben wird. Eine äquatoriale OH-Gruppe bewirkt dagegen eine geringfügige (-0,03 ppm), eine äquatoriale CH₃-Gruppe eine starke Abschirmung (-0,31 ppm).

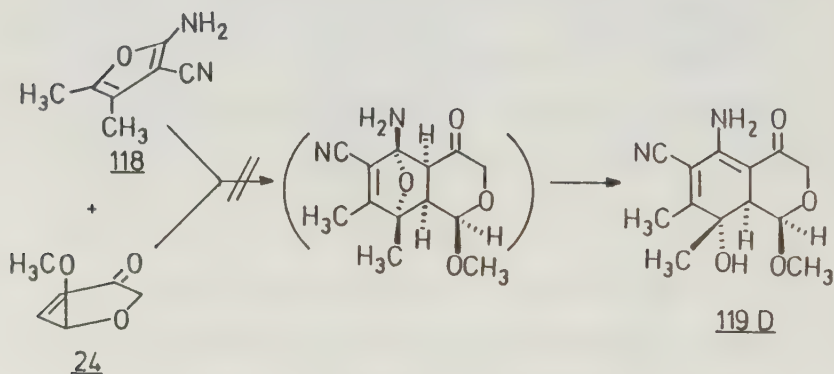
Beim Diastereomer 119 B sitzt die OH-Gruppe äquatorial, die CH₃-Gruppe axial: $-0,03 \text{ ppm} + 0,25 \text{ ppm} = 0,22 \text{ ppm}$.

Beim Diastereomer 119 C sitzt die OH-Gruppe axial, die CH₃-Gruppe äquatorial: $0,23 \text{ ppm} - 0,31 \text{ ppm} = -0,08 \text{ ppm}$.

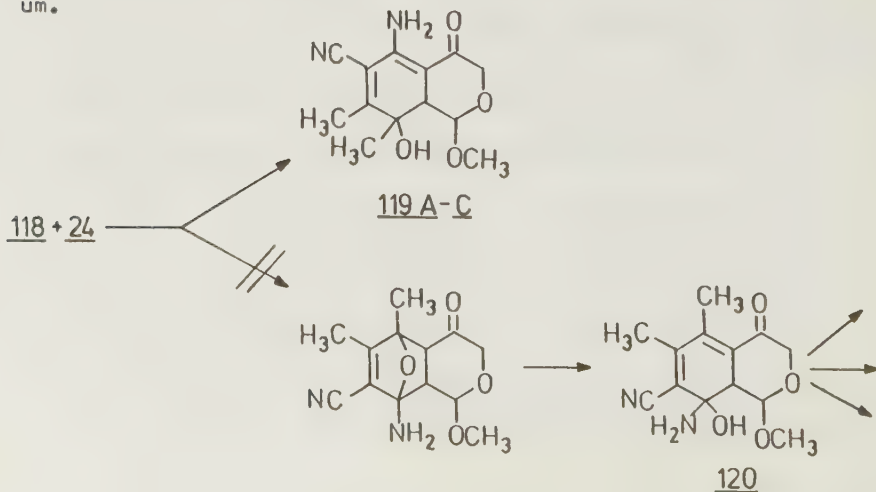
Diese Rechnungen zeigen, daß das Proton H^{8a} in 119 B um 0,30 ppm gegenüber 119 C zu tieferem Feld verschoben sein müßte (gef.: 0,47 ppm).

119 A und 119 C unterscheiden sich nur durch die Konfiguration am Asymmetriezentrum 1-C. Für 119 A ist also eine chemische Verschiebung des Protons H^{8a} zu erwarten, die der von 119 C entspricht. Die Tieffeldverschiebung des Protons H^{8a} in 119 A im Vergleich zu 119 C ist durch seine trans-diaxiale Stellung zur CH₃O-Gruppe erklärbar, wodurch das Signal lt. Tabellen⁶⁴⁾ um 0,23 ppm verschoben wird (gef.: 0,29 ppm).

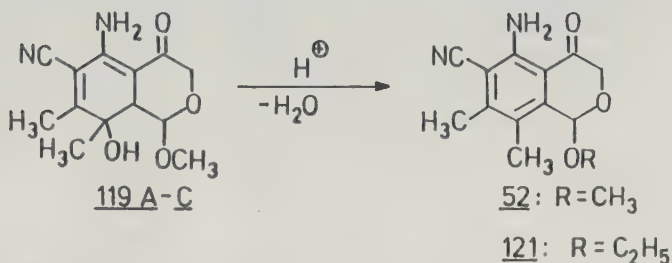
Ein viertes Diastereomer 119 D konnte dünnschicht-
chromatographisch nicht nachgewiesen werden. Es wurde
offensichtlich nicht gebildet, weil die senkrecht auf
der Ebene des Pyranrings stehende CH_3O -Gruppe in 24 die
endo-Annäherung des Aminofurans 118 von dieser Seite ver-
hinderte.



Wie für andere Dienophile beschrieben⁶⁵⁾ setzte sich das
Aminofuran 118 auch mit dem Methoxypyranon 24 regioselektiv
um.



Dies beweisen einerseits die Spektraldaten, andererseits Folgereaktionen nach Dehydratisierung zum Isochromanon 52, die nur mit benachbarten Amino- und Carbonylgruppen möglich sind.



Wegen der schlechten Löslichkeit in Benzol und Toluol erhitzte ich die Diastereomeren-Mischung 119 A-C unter Zusatz von CHCl_3 (stabilisiert mit 1 % Ethanol). Hierbei kam es zu einer partiellen Umacetalisierung durch den Stabilisator Ethanol, so daß sich 121 als Nebenprodukt isolieren ließ.

Um den Austausch der CH_3O -Gruppe zu vermeiden und die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen, verwendete ich das höher siedende 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel und erhielt das gelbe Isochromanon 52 in 61 proz. Ausbeute.

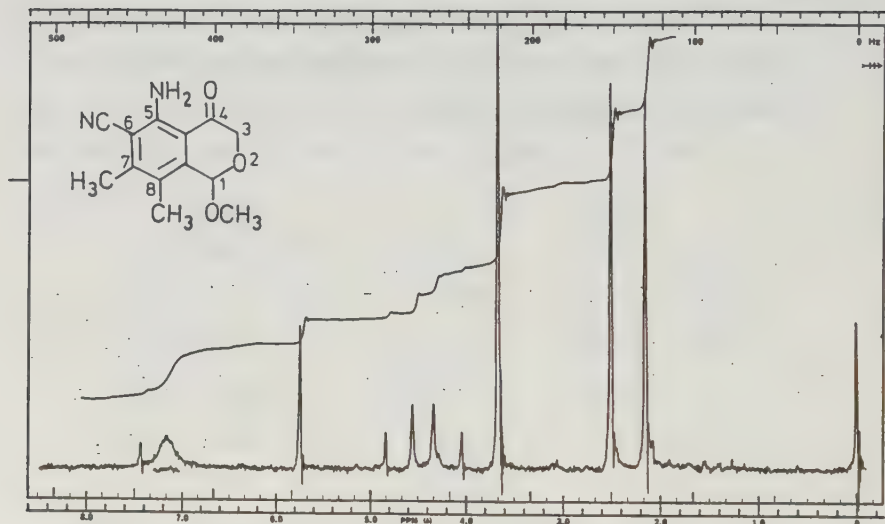


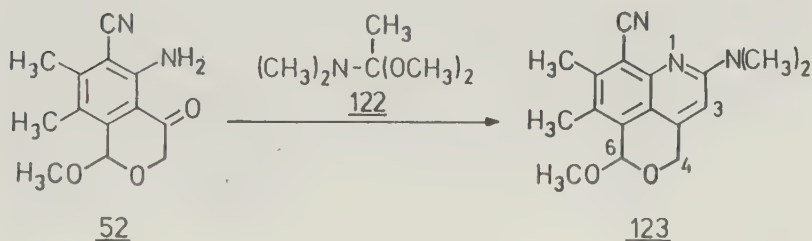
Abb. 15: ^1H -NMR-Spektrum von **52** (CDCl_3)

Wie bei **105** tritt der Pyranring im ^1H -NMR-Spektrum von **52** mit zwei Singulets (3,67 ppm, CH₃O-Gruppe und 5,74 ppm, acetalisches Proton) und zwei Dubletts (4,20 ppm und 4,68 ppm, $J_{\text{gem}} = 17 \text{ Hz}$, 3-CH₂) auf. Auffällig sind die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der beiden am Benzolring sitzenden CH₃-Gruppen bei 2,16 ppm (CH₃ am 8-C) und 2,50 ppm (CH₃ am 7-C). Dies wird durch den -M-Effekt (Entschirmung) der CN-Gruppe hervorgerufen, der sich auf die nachbarständige CH₃-Gruppe am 7-C stärker auswirkt.

5.7. Das Isochromanon 52 als Synthesebaustein

5.7.1. Umsetzung mit dem Acetamidacetal 122

Läßt man Acetamidacetale auf o-Aminoketone einwirken, so erhält man 2-aminsubstituierte Chinoline⁶⁶⁾. Zum Aufbau von pyrananellierten Chinolinen erhitzte ich das Isochromanon 52 mit dem Acetamidacetal 122 in Toluol und isolierte 123 in 79,6 % Ausbeute.



Das ^1H -NMR-Spektrum von 123 verändert sich - im Vergleich zu 52 - nur wenig: Das Signal einer mit D_2O reagierenden NH_2 -Gruppe fehlt; statt dessen erscheint ein Singulett bei 3,27 ppm (6H) für die $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe. Bemerkenswert ist die Allylkopplung (1 Hz) zwischen dem aromatischen 3-C-Proton und dem äquatorialen Proton der 4- CH_2 -Gruppe ("W-Regel").

Im IR-Spektrum absorbiert die CN-Gruppe charakteristisch bei einer Wellenzahl von 2220 cm^{-1} . Valenzschwingungen für eine NH_2 -Gruppe oder eine C=O -Gruppe sind dagegen nicht zu finden.

Vergleicht man die UV-Spektren von 2-Aminobenzaldehyd ($\lambda_{\max} = 371 \text{ nm}$) und 2-Aminochinolin ($\lambda_{\max} = 352 \text{ nm}$), so findet man eine hypsochrome Verschiebung des Hauptmaximums um 19 nm ⁶⁶⁾. Im Gegensatz dazu führt die Umwandlung des Isochromanons 52 ($\lambda_{\max} = 388 \text{ nm}$) in das Aminochinolin 123 ($\lambda_{\max} = 401 \text{ nm}$) zu einer bathochromen Verschiebung des Hauptmaximums um 13 nm .

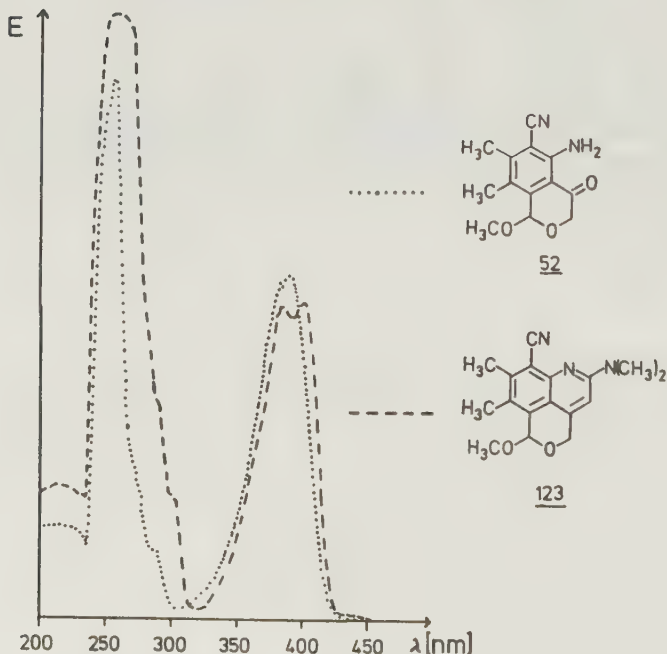


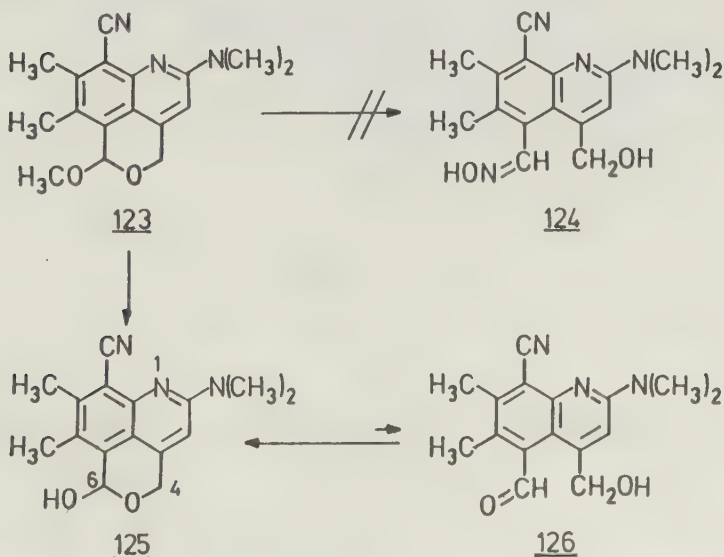
Abb. 16: UV-Spektren von 52 und 123 (CHCl_3)

Dies ist mit dem Einfluß der CN-Gruppe erklärbar:
123 stellt ein konjugiertes π -System mit einem Elektronen-

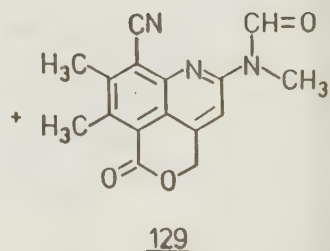
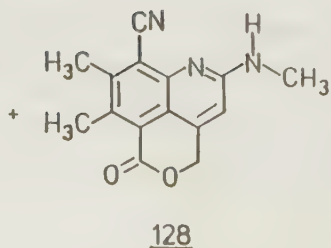
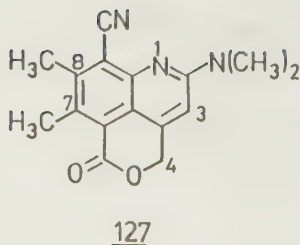
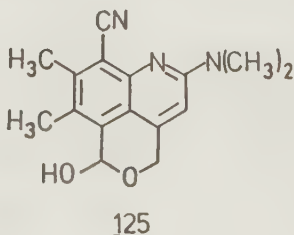
donor ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) und einem Elektronenakzeptor ($-\text{CN}$) dar. Ein vergleichbares π -System besitzen auch die Merocyanin-Farbstoffe (vinylloge Säureamide), deren Farbigkeit durch "Ziehen" und "Schieben" der endständigen Substituenten hervorgerufen wird.

Am Beispiel des Acetals 123 wollte ich nun zeigen, daß sich pyrananellierte Verbindungen auch zur Ringöffnung eignen, in diesem Fall: Daß sich hexasubstituierte Chinoline darstellen lassen.

Wie für Reaktionen von 2-Alkoxy-pyranen beschrieben⁶⁷⁾, erhitzte ich 123 mit Hydroxylamin HCl. Dabei entstand jedoch nur das Halbacetal 125. Die gleiche Verbindung (Beweis durch Spektrenvergleich) ließ sich auch nach Hydrolyse von 123 mit Schwefelsäure isolieren.



Der Molpeak ($M^+ = 283$) ist charakteristisch für die Summenformel $C_{16}H_{17}N_3O_2$ von 125, wodurch die Struktur 124 ($C_{16}H_{18}N_4O_2$, $M^+ = 298$) ausgeschlossen werden kann. Im ^1H -NMR-Spektrum bildet das acetalische 6-C-Proton ein Dublett ($J = 6$ Hz), das durch die Kopplung mit der OH-Gruppe (7,04 ppm, d, $J = 6$ Hz) hervorgerufen wird. Nach D_2O -Zugabe verschwindet das Dublett der OH-Gruppe und das Dublett des 6-C-Protons wird zu einem Singulett. Nicht zu finden ist das Signal einer $O=CH$ -Gruppe für den ringoffenen Hydroxyaldehyd 126. Das Gleichgewicht liegt offensichtlich quantitativ auf der Seite des ringgeschlossenen Hydroxypyrans 125. Dies, wie auch die Resistenz gegenüber Carbonylreagenzien (NH_2OH), läßt sich mit der Nachbarschaft von OH- und $CH=O$ -Gruppe erklären.



Da mir die Ringöffnung auf der Oxidationsstufe des Aldehyds nicht gelang, ließ ich Pyridiniumdichromat (PDC) auf das Halbacetal 125 einwirken, um dann das Lacton zu spalten. Die PDC-Oxidation lieferte ein Gemisch von drei Verbindungen, die sich chromatographisch trennen ließen.

Im ^1H -NMR-Spektrum von 127 fällt das Zusammenrücken der Singulettis der beiden aromatischen CH_3 -Gruppen auf (2,72 ppm und 2,77 ppm), die jetzt beide in der o-Position einen entschirmenden Substituenten (Substituent mit -M-Effekt) tragen. Das Signal der 4- CH_2 -Gruppe bei 5,55 ppm spaltet durch Allylkopplung mit dem aromatischen 3-C-Proton (6,66 ppm, t, $J = 1,5 \text{ Hz}$) zu einem Dublett auf ($J = 1,5 \text{ Hz}$).

Tab. 7: ^1H -NMR-Daten von 127, 128 und 129 (CDCl_3)

	<u>127</u> δ (ppm)	<u>128</u> δ (ppm)	<u>129</u> δ (ppm)
CH_3 am 7-C	2,72 (s)	2,78 (s)	2,83 (s)
CH_3 am 8-C	2,77 (s)	2,85 (s)	2,93 (s)
4- CH_2	5,55 (d)	5,59 (d)	5,81 (s-breit)
3-CH	6,66 (t)	6,51 (t)	7,23 (m)
N- CH_3	3,28 (s)	3,20 (d)	3,56 (s-breit)
N-H	-	5,07 (m)	-
N-CH=O	-	-	9,83 (s-breit)

Im IR-Spektrum wird das Lacton durch die C=O-Valenzschwingung bei 1710 cm^{-1} charakterisiert. Durch die

Erweiterung des mesomeren Systems erfährt das Hauptmaximum im UV-Spektrum von 127 eine bathochrome Verschiebung um 35 nm gegenüber dem Hauptmaximum von 123.

Tab. 8: Hauptmaxima der Chinolinderivate 123, 125, 127, 128, 129 und 131 (CHCl_3)

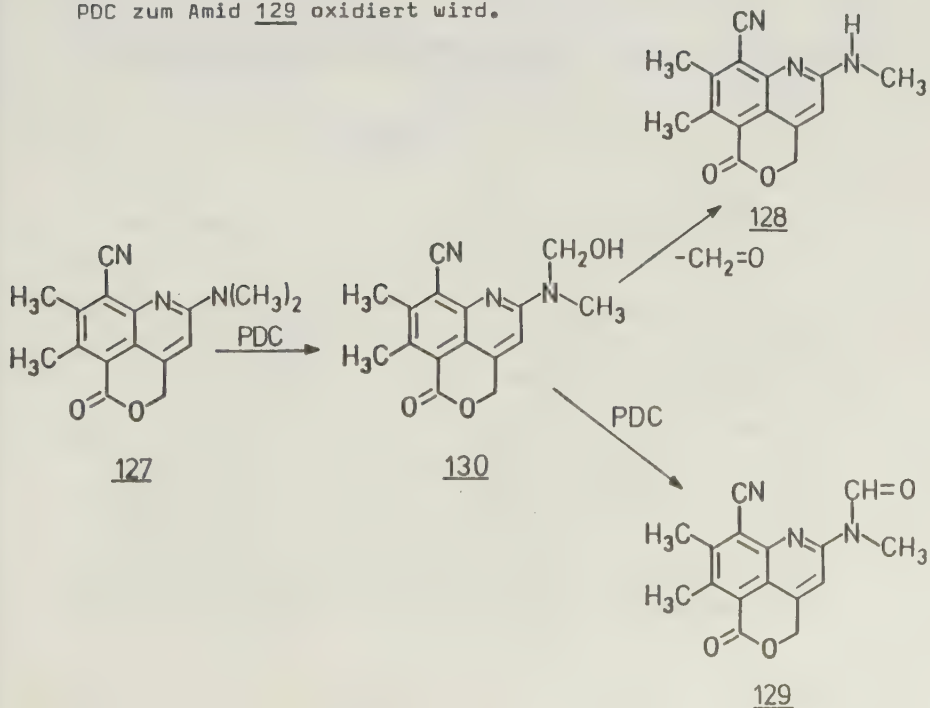
Substanz	Hauptmaximum (nm)
<u>123</u>	401
<u>125</u>	401
<u>127</u>	436
<u>128</u>	412
<u>129</u>	371
<u>131</u>	401

Als zweite Verbindung ließ sich das sekundäre Amin 128 chromatographisch eluieren. Die H-N-CH_3 -Gruppe verursacht im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Dublett bei 3,20 ppm ($J = 5 \text{ Hz}$, 3H) und ein breites, mit D_2O eliminierbares Multiplett bei 5,07 ppm (1H). Im IR-Spektrum tritt neben der Lacton- (1715 cm^{-1}) und Nitrilbande (2220 cm^{-1}) die NH-Valenzschwingung bei 3410 cm^{-1} auf. Außerdem wird die Struktur 128 durch das Massenspektrum mit dem Molpeak 267 (für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$) gestützt.

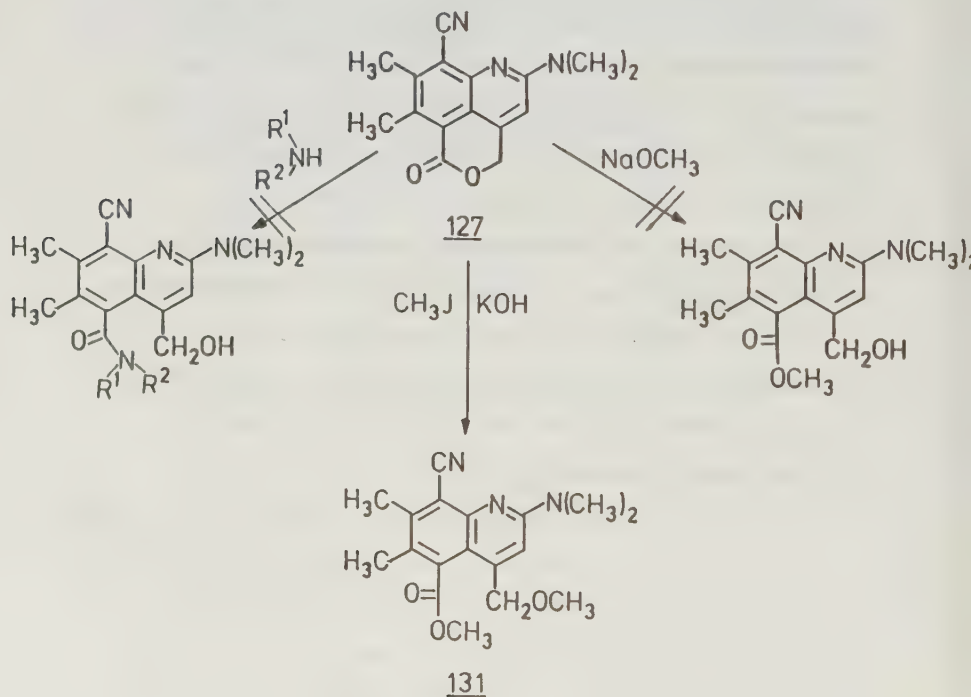
Das dritte Oxidationsprodukt 129 - mit dem kleinsten Rf-Wert - zeigt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei auffällig niedrigem Feld (9,83 ppm) ein verbreitertes Singulett für 1H. Zusammen mit einer zweiten Carbonylabsorption (1690 cm^{-1}) im IR-Spektrum paßt dies nur zu der Formamid-Struktur O=CH-NR_2 . Eine Gegenüberstellung der

chemischen Verschiebungen (s. Tab. 7) verdeutlicht, daß sämtliche Signale von 129 im Vergleich zu 127 und 128 zu tieferem Feld verschoben sind. Dies ist mit der Ausschaltung der $N(CH_3)_2$ -Gruppe als Elektronendonator erklärbar, wodurch die Elektronendichte im gesamten π -System erniedrigt wird (Entschirmung). Die hypsochrome Verschiebung des Hauptmaximums von 129 gegenüber 127 (s. Tab. 8) bestätigt ebenfalls die verminderte Donoraktivität des Substituenten in 2-Stellung.

Ein zusätzlicher Angriff des Oxidationsmittels PDC an der $N(CH_3)_2$ -Gruppe hatte zu den beiden Nebenprodukten 128 und 129 geführt. Als Zwischenprodukt ist das N/O-Halbacetal 130 vorstellbar, das entweder unter Form-aldehyd-Eliminierung das Amin 128 liefert, oder mit PDC zum Amid 129 oxidiert wird.



Die Aufspaltung des Lactonrings in 127 wollte ich zunächst durch Erhitzen mit Natrium-methanolat oder Aminen (Diethylamin, Benzylamin) erreichen.



Unter milden Bedingungen war jedoch eine Umsetzung nicht feststellbar, während drastische Bedingungen zur Zersetzung des Startmaterials führten.

Wie auch bei 125 ist die Stabilität des Lactonrings in 127 auf die enge Nachbarschaft der Alkohol- mit der Carbonsäurekomponente zurückzuführen. Deshalb versuchte ich in einem Schritt (gepulverte KOH und CH_3J in $DMSO$ ⁶⁸⁾)

das Lacton zu spalten und die freie CH_2OH -Gruppe zu verethern. Tatsächlich ließ sich so das Chinolin 131 in Form oranger Kristalle gewinnen.

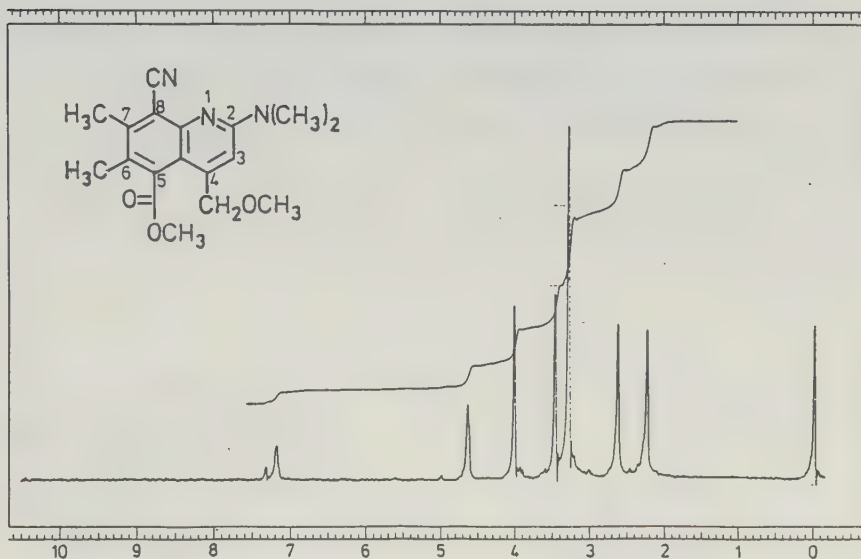
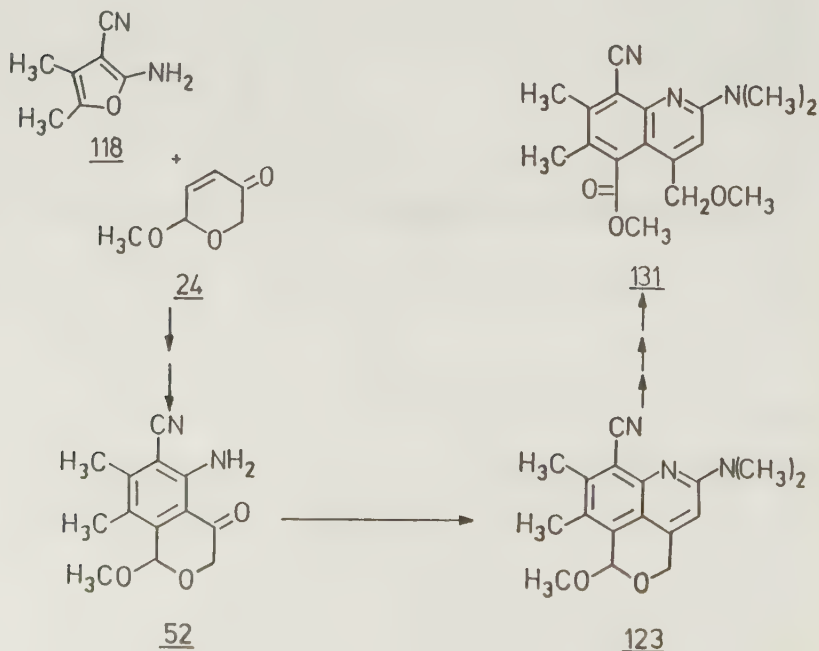


Abb. 17: ^1H -NMR-Spektrum von 131 (CDCl_3)

Das Singulett bei 3,48 ppm (3H) wird durch den Methylether, das Singulett bei 4,02 ppm (3H) durch den Methylester verursacht. Die Hochfeldverschiebung der CH_3 -Gruppe am 6-C (2,29 ppm) kann nur durch einen verminderten -M-Effekt (geringere Entschirmung) des Esters erklärt werden. Aus sterischen Gründen wird die CO_2CH_3 -Gruppe aus der Ebene des Aromaten gedreht, so daß eine Beteiligung am mesomeren System nicht mehr möglich ist. Diese Verdrillung wird auch durch die

IR-Carbonylbande bei 1725 cm^{-1} bestätigt, die sich schon fast im Bereich der aliphatischen Ester befindet (1710 cm^{-1} bei 127). Eine weitere Stütze für diese Erklärung liefert die längstwellige UV-Absorption, die in der Größenordnung des Acetals 123 liegt - 35 nm niedriger als beim "ebenen" Lacton 127 (s. Tab. 8).

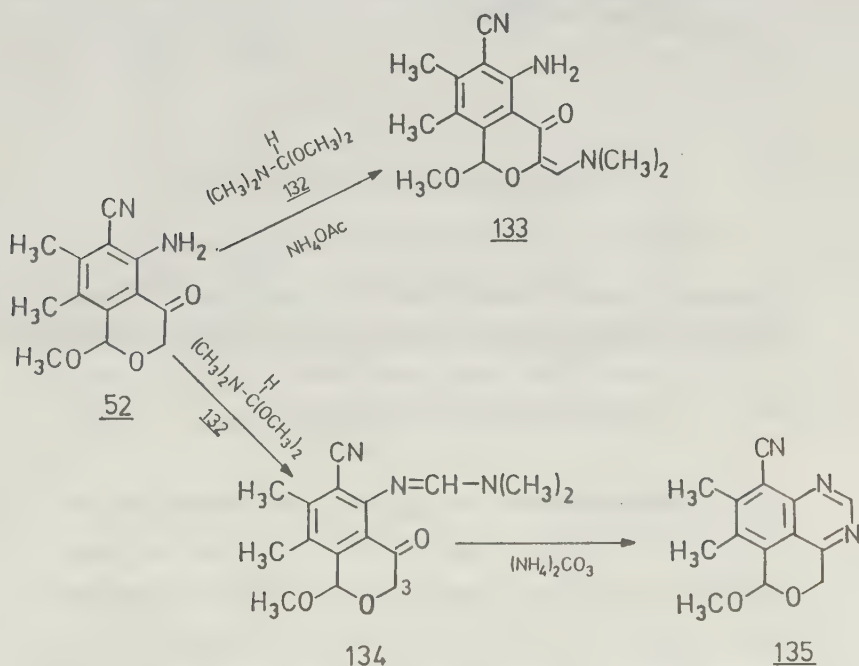
Unter Ausnützung aller funktioneller Gruppen des Methoxypyranons 24 ($-\text{C}=\text{C}-$, $\text{C}=\text{O}$, $-\text{O}-\text{CH}-\text{OCH}_3$) gelang so die Darstellung einer Reihe ungewöhnlich substituierter Chinoline.



Das pyrananellierte Aminochinolin 123 wurde pharmakologisch untersucht (s. Kap. 8).

5.7.2. Umsetzung mit dem Formamidacetal 132

Der Aufbau von Chinazolininen aus o-Aminoketonen durch Reaktion mit Formamidacetalen und NH_4OAc ist beschrieben worden⁶⁹⁾. Beim Erhitzen des Isochromanons 52 mit dem Formamidacetal 132 entstand unter Zusatz von NH_4OAc jedoch das vinyloge Säureamid 133, ohne NH_4OAc bildete sich das Amidin 134.



Es ist anzunehmen, daß der Knoevenagel-Katalysator NH_4OAc einerseits die 3- CH_2 -Gruppe deprotoniert, andererseits aber die NH_2 -Gruppe durch Protonierung desaktiviert,

so daß der Angriff des Formamidacetals 132 selektiv an der 3-CH₂-Gruppe erfolgt. Ohne "Katalysator" dagegen reagiert 132 mit der nucleophileren NH₂-Gruppe.

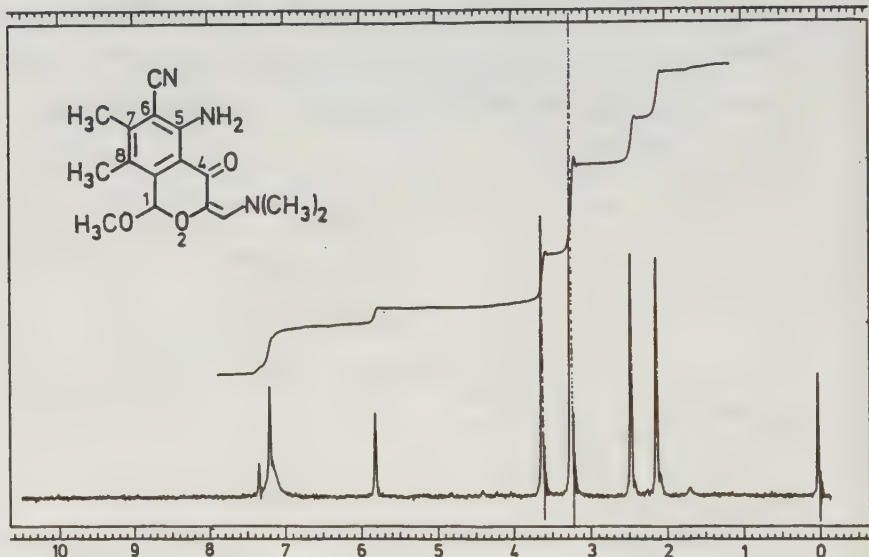


Abb. 18: ¹H-NMR-Spektrum von 133 (CDCl₃)

Im ¹H-NMR-Spektrum von 133 fällt das Signal der mit D₂O reagierenden NH₂-Gruppe (6,90 - 7,31 ppm) mit dem Singulett des olefinischen Protons (7,19 ppm) zusammen. Das Fehlen der CH₂-Signale bestätigt die Struktur 133.

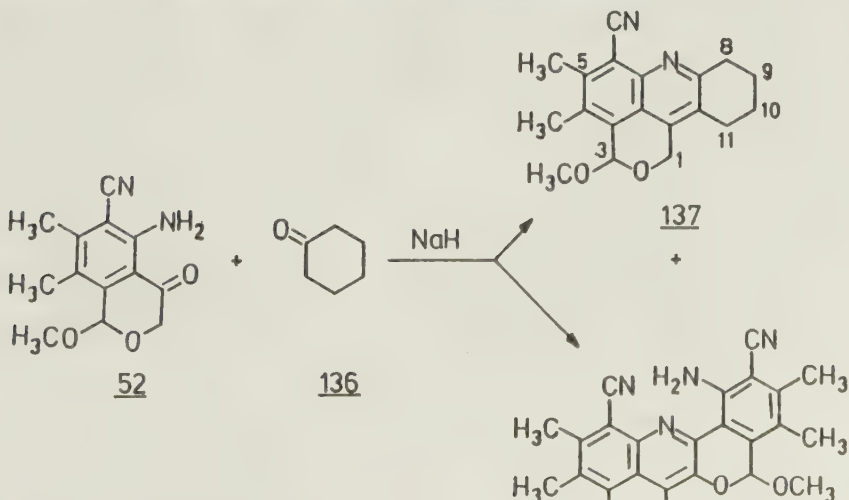
Das Amidin 134 weist mit zwei Singuletts bei 3,63 ppm (3H, CH₃O-Gruppe) und bei 5,72 ppm (1H, acetalisches Proton) sowie zwei Dubletts bei 4,10 ppm und 4,52 ppm (J_{gem} = 17 Hz, 3-CH₂) das typische Signalmuster des unveränderten Pyranrings auf. Die fehlende Absorption einer NH₂-Gruppe sowohl im ¹H-NMR-Spektrum als auch

im IR-Spektrum belegen eindeutig die Amidin-Struktur 134.

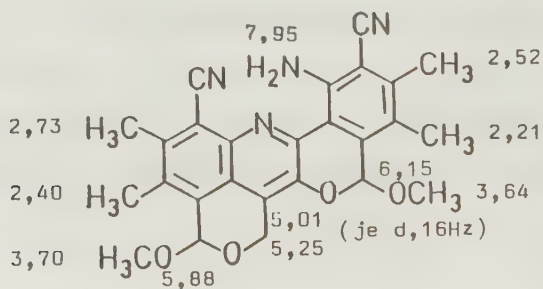
Einen weiteren Beweis liefert der Ringschluß mit $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ ⁷⁰⁾ zum pyrananellierten Chinazolin 135. Das isolierte aromatische Proton des Chinazolinrings verursacht im ¹H-NMR-Spektrum ein Singulett bei 9,37 ppm und im IR-Spektrum eine Absorption bei 820 cm⁻¹. Das Fehlen einer IR-Carbonylbande sowie die übrigen Spektral- und Analysendaten passen ebenfalls gut zum pyrananellierten Chinazolin 135.

5.7.3. Friedländer Chinolinsynthesen mit 52

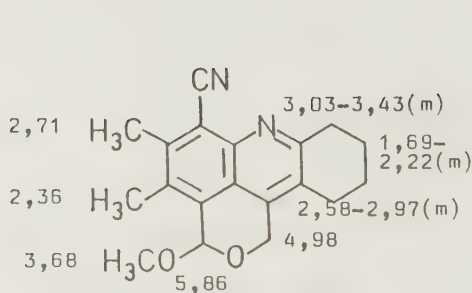
Um die Eignung des Isochromanons 52 in Friedländer Chinolinsynthesen⁴⁰⁾ zu untersuchen, erhitze ich 52 mit Cyclohexanon 136 unter Zusatz von NaH als Kondensationsmittel. Dabei entstanden zwei Verbindungen, die sich rotationschromatographisch trennen ließen.



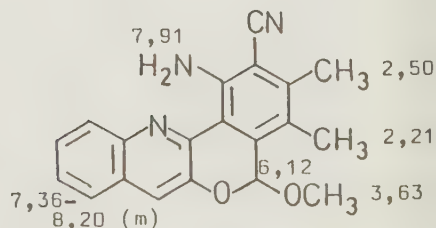
Das gewünschte Pyrano-acridin 137 fiel dabei in Form farbloser Kristalle an (Ausbeute 30,8 %). Der Cyclohexenring von 137 gibt sich im ^1H -NMR-Spektrum durch drei Multipletts zu erkennen: Bei 1,69 - 2,22 ppm absorbieren die 9- CH_2 - und 10- CH_2 -Gruppen, bei 2,58 - 2,97 ppm die 11- CH_2 -Gruppe (überlagert durch die CH_3 -Gruppe am 5-C) und bei 3,03 - 3,43 ppm die 8- CH_2 -Gruppe. Unge- wöhnlich ist das Zusammenfallen der beiden 1-C-Protonen zu einem Singulett bei 4,98 ppm. Im IR-Spektrum tritt die Nitrilbande bei 2240 cm^{-1} auf, Valenzschwingungen für eine Amino- oder Carbonylgruppe sind nicht zu finden.



138



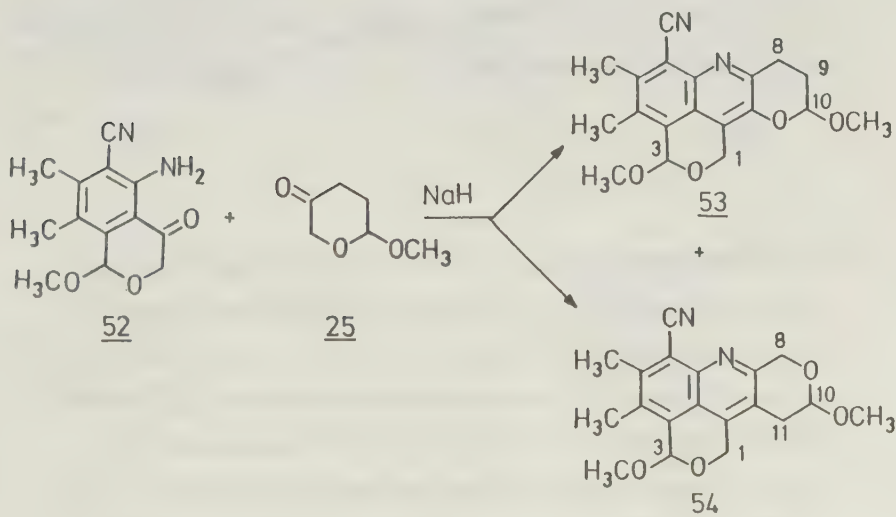
137



139

Als Nebenprodukt (11,0 % Ausbeute) ließ sich das Dimerisationsprodukt 138 isolieren: 52 hatte sowohl als o-Aminoketon als auch als methylenaktives Keton reagiert.

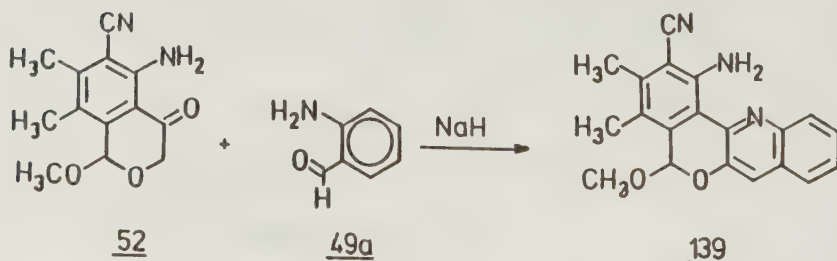
Durch Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Daten von 138 mit den beiden Chinolin-Derivaten 137 und 139⁺⁾ gelingt die zwanglose Zuordnung aller Protonen (s. Abb. 19). Die primäre Aminogruppe wird im IR-Spektrum durch zwei Banden bei 3390 cm^{-1} und bei 3240 cm^{-1} wiedergegeben; bei 2220 cm^{-1} und 2210 cm^{-1} absorbieren die beiden CN-Gruppen, eine Carbonylbande ist nicht sichtbar. Außerdem wird die Struktur 138 durch die Molmasse ($M^+ = 456$), Elementaranalysen und UV-Spektrum untermauert.



⁺⁾ Darstellung aus 52 und o-Aminobenzaldehyd 49a (s.u.)

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen ließ sich das Isochromanon 52 auch mit dem Methoxypyranon 25 nach Friedländer-Art kondensieren, wobei sich die beiden regioisomeren Dipyrano-chinoline im Verhältnis 53 : 54 = 69 : 31 isolieren ließen (vgl. Kap. 4.1.2.).

Da 52 bei der Entstehung des Dimerisationsprodukts 138 auch mit der $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$ -Gruppe reagiert hatte, versuchte ich die Methylenaktivität gezielt durch Umsetzung mit 2-Aminobenzaldehyd 49a auszunützen. Mit dem Kondensationsmittel NaH ließ sich das Benzopyrano-chinolin 139 (gelbe Kristalle, $\lambda_{\text{max}} = 427 \text{ nm}$) darstellen.



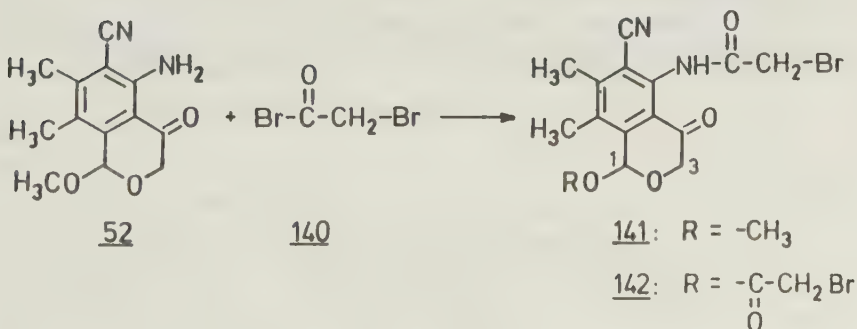
Die Molmasse (331), die beiden NH-Valenzschwingungen (3380 cm^{-1} und 3150 cm^{-1}) sowie eine fehlende Carbonylbande im IR-Spektrum zeigen die Bildung von 139 an. Einen weiteren Beweis für das Benzopyrano-chinolin 139 liefert das ^1H -NMR-Spektrum (s. Abb. 19): Das Signal der NH_2 -Gruppe, deren Protonen gegen Deuterium austauschbar sind, tritt bei 7,91 ppm auf – überlagert von dem Multiplett der fünf aromatischen Protonen (7,36 – 8,20 ppm).

Das intakte Acetal-Strukturelement ist durch zwei Singulets bei 6,12 ppm (acetalisches Proton) und bei 3,63 ppm (CH₃O-Gruppe) charakterisiert.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich das Isochromanon 52 in Friedländer Chinolinsynthesen bewährt hat, und zwar sowohl als Aminoketon bei den Umsetzungen mit 25, 136 (und 52) als auch als methylenaktives Keton bei den Umsetzungen mit 49a (und 52).

5.7.4. Umsetzung mit Bromacetylbromid

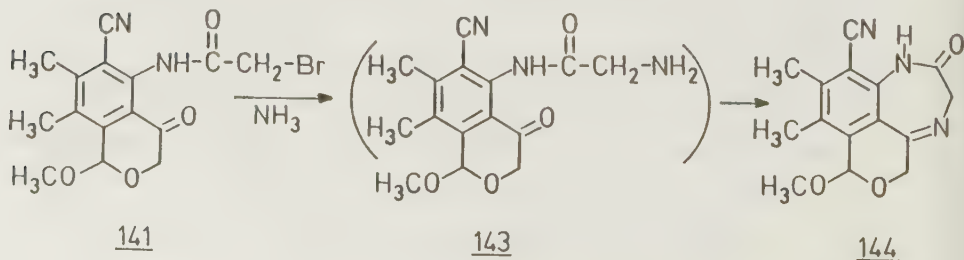
Ich versuchte nun das Isochromanon 52 in ein N-Bromacetylderivat zu Überführen, um dieses dann zu einem - evtl. ZNS-wirksamen - anellierten Benzodiazepinon cyclisieren zu können. Die Reaktion von 52 mit Bromacetylbromid 140⁶⁵⁾ führte zum farblosen Acetanilid-Derivat 141.



Als Nebenprodukt (isolierte Ausbeute 1,76 %) fiel dabei das Halbacylal 142 an, das durch sein hohes Molekulargewicht (474) identifiziert werden konnte. Im ^1H -NMR-Spektrum läßt das Singulett einer dritten CH_2 -Gruppe (4,17 ppm, 2H), die Tieffeldverschiebung des 1-C-Protons (7,31 ppm) sowie das fehlende Signal des Methylacetals den veränderten 1-C-Substituenten erkennen.

Das Acetanilid 141 weist im ^1H -NMR-Spektrum dagegen nur die Signale für zwei CH_2 -Gruppen (4,12 ppm, s, $\text{Br-CH}_2\text{-C=O}$ sowie 4,23 ppm und 4,67 ppm, je d, $J_{\text{gem}} = 17 \text{ Hz}$, 3- CH_2) auf. Die Absorptionen des acetalischen Protons bei 5,80 ppm (s) und der CH_3O -Gruppe bei 3,65 ppm (s) bestätigen die intakte Methylacetal-Struktur. Im IR-Spektrum verursacht der N-Substituent eine zweite Carbonylbande (Säureamid, 1680 cm^{-1}), im Massenspektrum die Aufspaltung des Molpeaks in zwei Signale (366/368), bedingt durch die charakteristische Isotopenverteilung von Brom ($^{79}\text{Br} : ^{81}\text{Br} = 1 : 1$).

Zur Gewinnung eines pyrananellierten Benzodiazepins löste ich das Bromacetanilid 141 in flüssigem NH_3 .



Anders als bei einfachen Acyl-aminoacetylanilid-Derivaten⁷¹⁾ kondensierte die primäre NH₂-Gruppe des Substitutionsproduktes 143 unter den Reaktionsbedingungen direkt zum Pyrano-benzodiazepin 144.

Der erfolgte Ringschluß wird durch die IR-Absorption bei 1640 cm⁻¹ (-C=N-) sowie das im Massenspektrum gefundene Molekulargewicht (285) angezeigt.

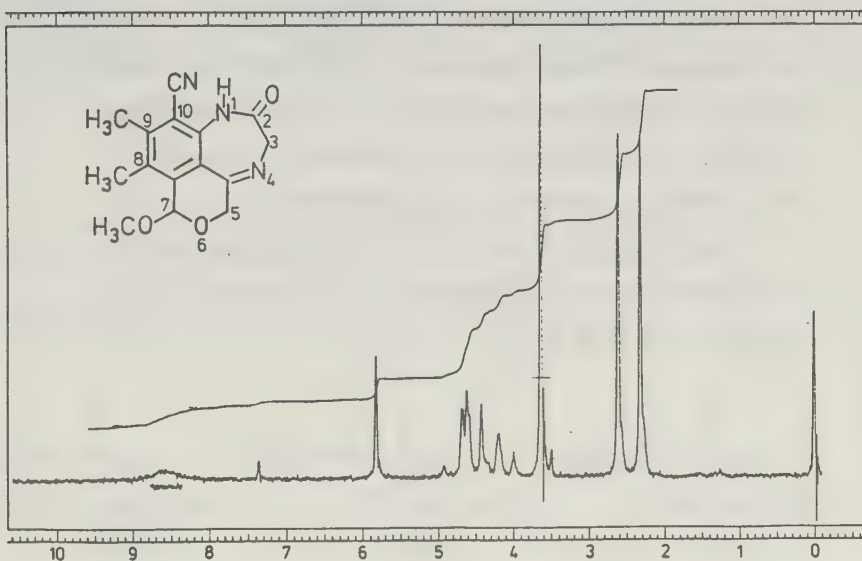


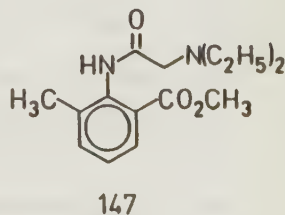
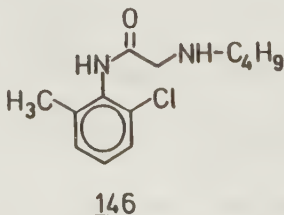
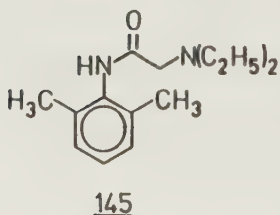
Abb. 20: ¹H-NMR-Spektrum von 144 (CDCl₃)

Im ¹H-NMR-Spektrum werden die beiden Dubletts bei 4,50 ppm und 4,79 ppm ($J_{\text{gem}} = 14 \text{ Hz}$) durch die 5-CH₂-Gruppe hervorgerufen. Überlagert werden diese Signale durch die beiden Dubletts der 3-CH₂-Gruppe (4,10 ppm

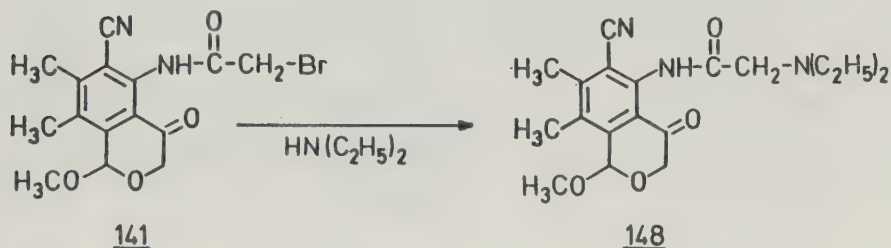
und 4,53 ppm, $J_{\text{gem}} = 12 \text{ Hz}$), deren Protonen durch die starre Konformation von 144 ebenfalls nicht mehr äquivalent sind. Außerdem deutet eine geringe Aufspaltung (bzw. Verbreiterung) der CH_2 -Gruppen-Signale auf eine Homoallylkopplung von ca. 0,5 - 1 Hz hin, die nur im ringgeschlossenen Produkt möglich ist.

Zur Untersuchung der konformativen Beweglichkeit des Pyrano-benzodiazepins 144 wurden ^1H -NMR-Spektren bei erhöhten Temperaturen (50°C , 70°C , 90°C und 110°C) aufgenommen. Jedoch selbst bei 110°C läßt das unveränderte Aufspaltungsmuster der 3- CH_2 - und 5- CH_2 -Gruppe (jeweils zwei Dubletts) die fixierte Konformation des Pyrano-benzodiazepins 144 erkennen.

2-Aminsubstituierte Acetanilide besitzen häufig lokalanästhetische Wirksamkeit, z.B. Lidocain 145, Butanilicain 146 und Tolycaïn 147.



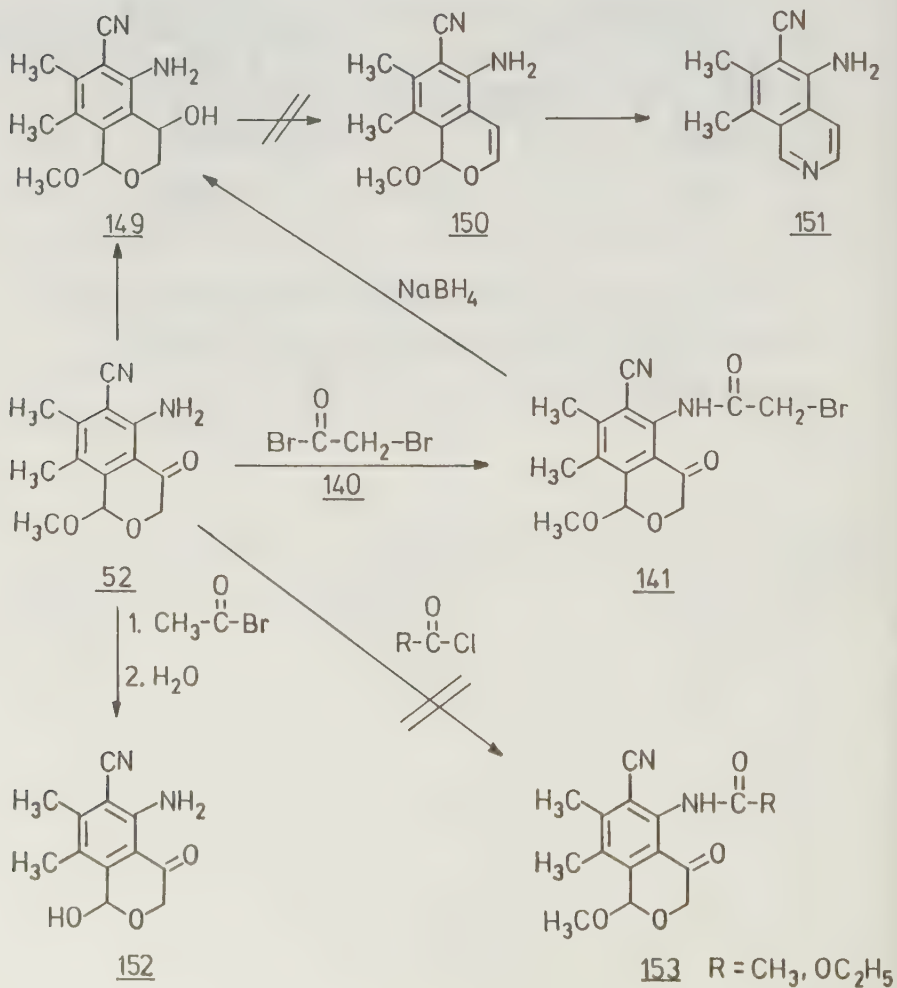
Durch Substitution mit Diethylamin gelang die Darstellung des pyrananellierten 2-Diethylamino-acetanilids 148, dessen Struktur durch Spektral- und Analysendaten eindeutig gesichert werden konnte.



In Tierversuchen wurden die pharmakologischen Eigenschaften des Benzodiazepin-Derivats 144 und des Acetanilid-Derivats 148 ermittelt (s. Kap. 8).

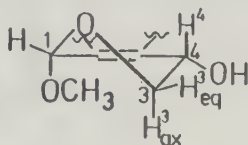
5.7.5. Versuch der Überführung in das Isochinolin 151

In Analogie zum O/N-Austausch bei der Umwandlung des Isochromens 113 in das Isochinolin 114 wollte ich das Isochromanon 52 in das entsprechende Isochinolin überführen.



Die Reduktion sowohl mit NaBH_4 als auch mit LiAlH_4 führte stereoselektiv zum Aminoalkohol 149 (84,6 % Ausbeute). Die cis-Konfiguration wird durch das ^1H -NMR-Spektrum bewiesen:

Tab. 9: Kopplungskonstanten im Aminoalkohol 149



cis 149

$$J_{\text{H}^3_{\text{ax}}/\text{H}^4} = 10 \text{ Hz}$$

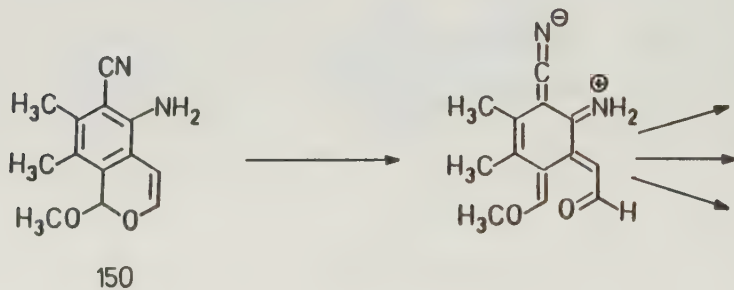
$$J_{\text{H}^3_{\text{eq}}/\text{H}^4} = 6 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{H}^3_{\text{ax}}/\text{H}^3_{\text{eq}}} = 12 \text{ Hz}$$

Die große Kopplungskonstante (10 Hz) kann nur von zwei benachbarten, trans-diaxialen Protonen stammen, eine Anordnung, die man nur in der cis-Konfiguration des Aminoalkohols 149 findet.

Alle meine Versuche, aus dem Aminoalkohol 149 durch Wasserabspaltung das Isochromen 150 darzustellen, scheiterten jedoch: Die $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}/\text{NEt}_3$ -Dehydratisierung, die sich beim Dehydratisieren des Alkohols 112 zum Isochromen 113 bewährt hatte, führte ebenso zur Zersetzung des Startmaterials wie der Einsatz saurer

Katalysatoren. Das veränderte Verhalten gegenüber $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}/\text{NEt}_3$ läßt sich mit der zusätzlichen NH_2 -Gruppe begründen, die einerseits selbst (schneller) mit $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ reagieren kann und andererseits nach evtl. Bildung von 150 durch ihre Donoraktivität eine electrocyclische Ringöffnung einleiten kann.

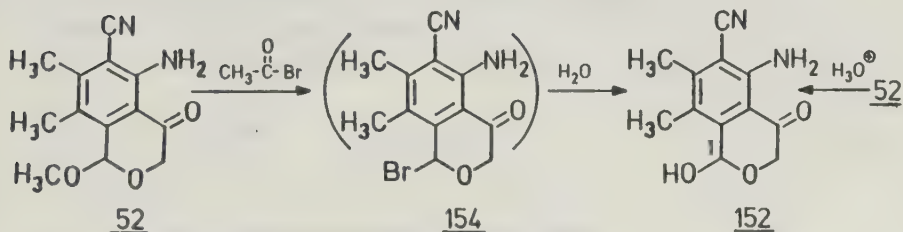


Ich versuchte deshalb die NH_2 -Gruppe durch Acylierung zu schützen. Mit wenig reaktiven Säurechloriden (Acetylchlorid, Chlorameisensäureethylester) war aber eine Umsetzung auch nach langen Reaktionszeiten (40 Tage) nicht feststellbar. Dagegen war das Isochromanon 52 nach sechsständiger Einwirkung des reaktiveren Acetylbromids quantitativ umgesetzt. Zu meiner Überraschung war jedoch nicht die NH_2 -Gruppe acyliert worden; statt des hatte sich das Halbacetal 152 gebildet. Das ist im ^1H -NMR-Spektrum des Reaktionsproduktes klar zu erkennen: Das Signal des halbacetalischen 1-C-Prottons - leicht tieffeldverschoben (6,08 ppm) gegenüber 52 - ist durch Kopplung mit der OH-Gruppe zu einem Dublett

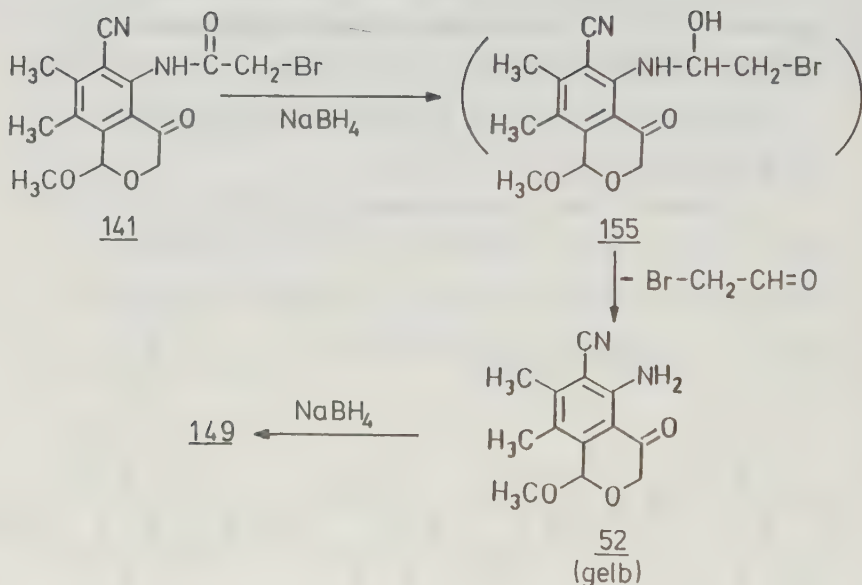
($J = 6 \text{ Hz}$) aufgespalten, das nach D_2O -Zugabe als Singulett erscheint. Das Singulett einer CH_3O -Gruppe ist nicht zu finden.

Außerdem ließ sich 152 durch saure Hydrolyse aus 52 gewinnen.

Die Reaktion des Isochromanons 52 mit Acetylbromid läßt sich mit dem α -Bromether 154⁷²⁾ als Zwischenprodukt formulieren, der dann bei der wäßrigen Aufarbeitung zum Halbacetal 152 hydrolysiert.



Schließlich versuchte ich die Ketogruppe im Bromacetanilid 141 zu reduzieren, um so zum Isochinolin 151 zu gelangen. Portionsweise Zugabe von NaBH_4 zu der farblosen Lösung von 141 in Acetonitril ergab sofort eine Gelbfärbung, die bei weiterer Zugabe von NaBH_4 wieder verschwand. Isolierbar war dann der Aminoalkohol 149, dessen Struktur durch Vergleich mit der authentischen Substanz bewiesen werden konnte.



Das Auftreten eines gelben Zwischenprodukts ist nur dadurch zu erklären, daß NaBH_4 zunächst das Säureamid 141 zum N/O-Halbacetal 155 reduziert, das unter Abspaltung von Bromacetaldehyd zum gelben Isochromanon 52 zerfällt. Dieses wird dann zum farblosen Aminoalkohol 149 reduziert.

Der Aminoalkohol 149 wurde pharmakologisch untersucht (s. Kap. 8).

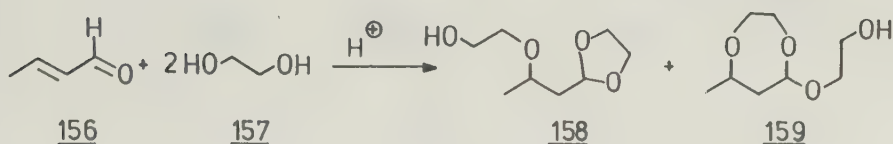
6. 5,6-Anellierungen des Methoxypyranons 24

6.1. Darstellung, Konfiguration und Konformation

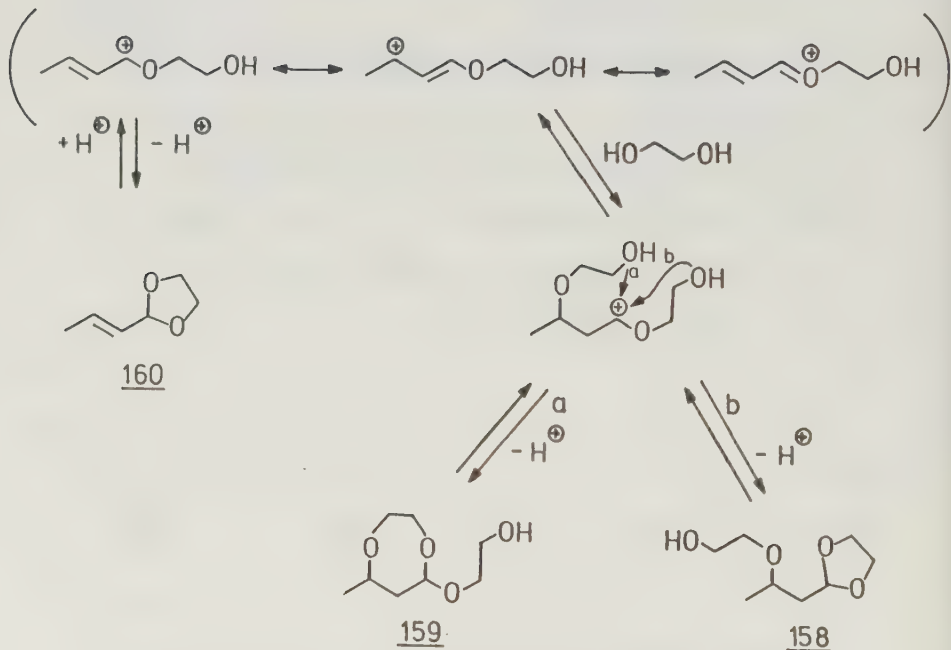
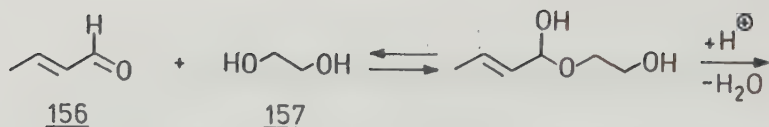
5,6-anellierter Pyranone

6.1.1. Darstellung des Pyrano-dioxans 165

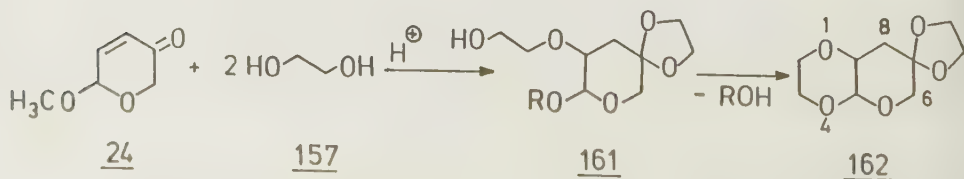
Untersuchungen von A. Plasecki⁷³⁾ zufolge liefert die p-Toluolsulfonsäure katalysierte Umsetzung von 2-Butenal mit zwei Äquivalenten 1,2-Ethandiol neben einer "geringen Menge" an 1,4-Dioxepan 159 das 1,3-Dioxolan 158 als Hauptprodukt.



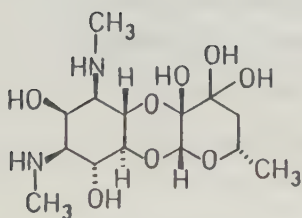
Er konnte zeigen, daß sich zunächst das Vinylldioxolan 160 bildet, das mit einem weiteren Molekül 1,2-Ethandiol zu 158 und 159 reagiert. Er schlägt deshalb folgenden Mechanismus vor:



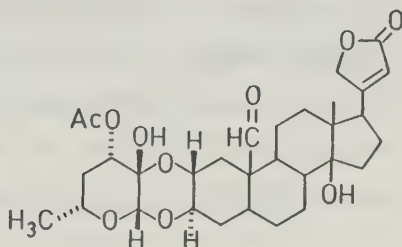
Durch diese Reaktion angeregt setzte ich das Methoxypyranon 24 mit 1,2-Ethandiol um, wobei ein Überschuß des Glycols mit 24 zum Dioxolan 161 ($\text{R} = \text{CH}_3$ oder $\text{R} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$) reagieren sollte, das dann durch intramolekulare Umacetalisierung das Dioxanderivat 162 bilden könnte.



Die Darstellung solcher Pyrano-dioxane - wie 162 - schien mir besonders interessant, weil diese Struktur in pharmakologisch aktiven Verbindungen zu finden ist, z.B. im Aminoglycosid-Antibiotikum Spectinomycin 163 (Stanilo^R), das als Reservepenicillin gegen Gonorrhoe eingesetzt wird⁷⁴), oder im Herzglycosid Asclepin 164⁷⁵).



163

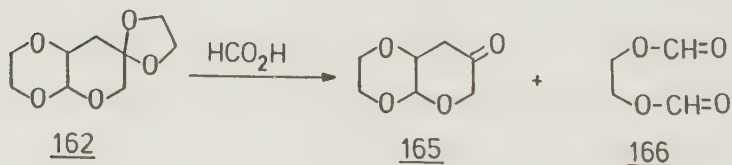


164

Tatsächlich ließ sich die Spiroverbindung 162 nach Erhitzen des Methoxypyranons 24 mit 2,5 Äquivalenten 1,2-Ethandiol in Form farbloser Kristalle gewinnen. Im ¹H-NMR-Spektrum von 162 fallen die Signale von 11 der 14 vorhandenen Protonen zu einem Multiplett bei 3,24 - 4,38 ppm zusammen. Abgesetzt von diesem Multiplett findet man die Signale der 8-CH₂-Gruppe: Bei 1,93 ppm ein Doppeldublett für das axiale 8-C-Proton und bei 2,29 ppm ein Doppel-doppel-dublett für das äquatoriale 8-C-Proton, das zusätzlich zu geminaler (J = 14 Hz) und vicinaler Kopplung (J = 6 Hz) auch mit dem äquatorialen 6-C-Proton über vier Bindungen

koppelt ($^4J = 2 \text{ Hz}$). Das acetalische 4a-C-Proton ruft bei 4,69 ppm ein Dublett hervor, dessen Kopplungskonstante ($J = 2 \text{ Hz}$) ein Indiz für die cis-Verknüpfung von Pyran- und Dioxanring ist. Das trans-verknüpfte Isomer war nicht nachweisbar.

Ich versuchte nun das Pyrano-dioxan 165 durch saure Hydrolyse des Dioxolanrings zu gewinnen, ohne dabei die acetalische Ringverknüpfung am 4a-C zu spalten. Als beste Methode erwies sich sechsstündiges Einwirken von Ameisensäure bei Raumtemperatur. Durch vorsichtiges Abdestillieren ließ sich das Nebenprodukt Ethylendi-formiat 166 abtrennen und zurück blieb das Pyrano-dioxan 165 - nach dem Umkristallisieren in 49,3 % Ausbeute.



Im ^1H -NMR-Spektrum von 165 lassen sich die beiden Dubletts bei 2,69 ppm (8-CH_2) und bei 4,54 ppm (äquatoriales 6-C-Proton) dem Pyranring zuordnen. Das ebenfalls zum Pyranring gehörende Dublett bei 4,15 ppm (axiales 6-C-Proton) wird von einem Multiplet bei

3,40 - 4,34 ppm (durch die $-O-CH_2-CH_2-O-$ -Gruppierung des Dioxanrings verursacht) überlagert. Von den Protonen an den Verknüpfungsstellen ist das 8a-C-Proton unter dem Dioxanring-Multiplett verborgen, während das acetalische 4a-C-Proton bei 5,08 ppm als Dublett auftritt. Die Größe der Kopplungskonstante ($J = 2$ Hz) zeigt wiederum eindeutig cis-Verknüpfung von Pyran- und Dioxanring an. Weder dünnschichtchromatographische noch spektroskopische Untersuchungen des Rohmaterials ergaben Hinweise auf das Vorliegen des trans-Isomeren.

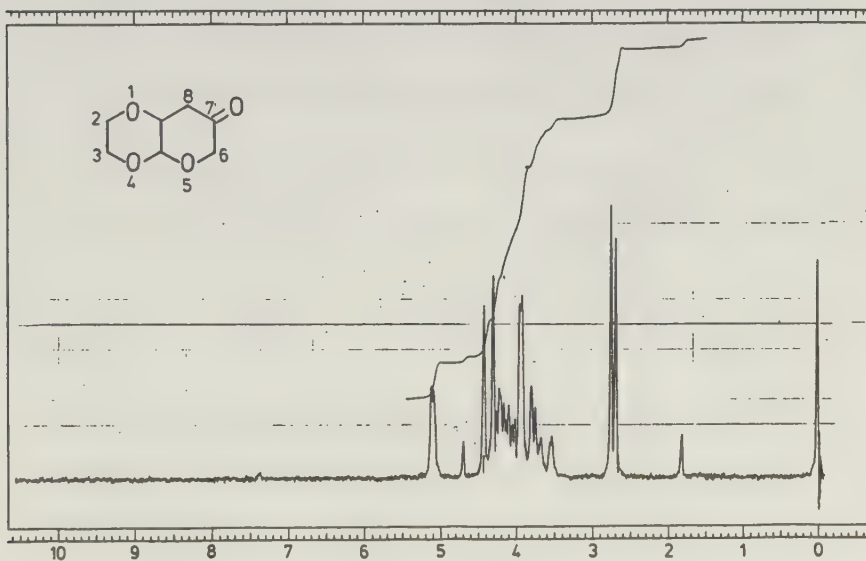
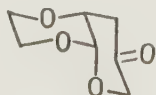


Abb. 21: ^1H -NMR-Spektrum von 165 (CDCl_3)

6.1.2. Konfiguration des Pyrano-dioxans 165 und
analoger Schwefelderivate

Bei der Darstellung der Spiroverbindung 162 hatte sich also stereoselektiv das cis-Isomer gebildet, das auch bei der Hydrolyse in Ameisensäure nicht ins trans-Isomer umlagerte. Offensichtlich ist das Pyrano-dioxan-System von 162 und 165 - trotz größerer sterischer Wechselwirkungen - in der cis-Form thermodynamisch stabiler als in der trans-Form. Erklären läßt sich dies wiederum mit dem Anomeren Effekt, d.h. mit dem stabilisierenden Einfluß eines axial stehenden Sauerstoffatoms am acetalischen Zentrum des cis-Isomeren. Beim trans-Isomer fehlt dagegen eine Stabilisierung dieser Art.



cis

165

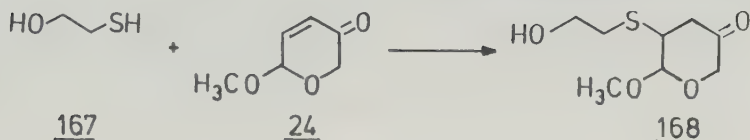


trans

Diese erhöhte thermodynamische Stabilität des cis-Isomeren im Vergleich zum trans-Isomeren fand ich auch bei den entsprechenden Schwefelderivaten, die durch eine andere Reaktionsfolge zugänglich waren: Durch eine 1,4-Addition^{+) von 2-Mercaptoethanol an das}

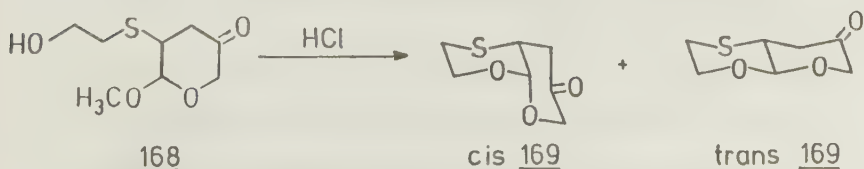
^{+) Mit Pyrrolidin als Hilfsbase lief die Michael-Addition rasch (3 h) ab, ohne Pyrrolidin benötigte sie 24 h.}

Methoxypyranon 24 erhielt ich quantitativ den Thioether 168 als farbloses Öl.



Im ^1H -NMR-Spektrum von 168 läßt die chemische Verschiebung des S-CH-Protons (3,12 - 3,41 ppm) deutlich erkennen, daß es sich um einen Thioether handelt. 2-Mercaptoethanol hatte also, wie erwartet, einen Thioether - keinen Ether - gebildet. Einen weiteren Strukturbeweis für 168 liefert das IR-Spektrum mit einer OH-Bande bei 3450 cm^{-1} sowie einer Carbonylbande bei 1730 cm^{-1} ; dadurch kann das Vorliegen eines aus Hydroxyl- und Carbonylgruppe gebildeten intramolekularen Halbacetals ausgeschlossen werden. Die Hydroxylgruppe steht somit zum Ringschluß durch Umacetalisierung zur Verfügung.

HCl-Gas in THF katalysierte dann die Cyclisierung des Thioethers 168 zu den beiden chromatographisch trennbaren Pyrano-oxathian-Derivaten cis 169 und trans 169.



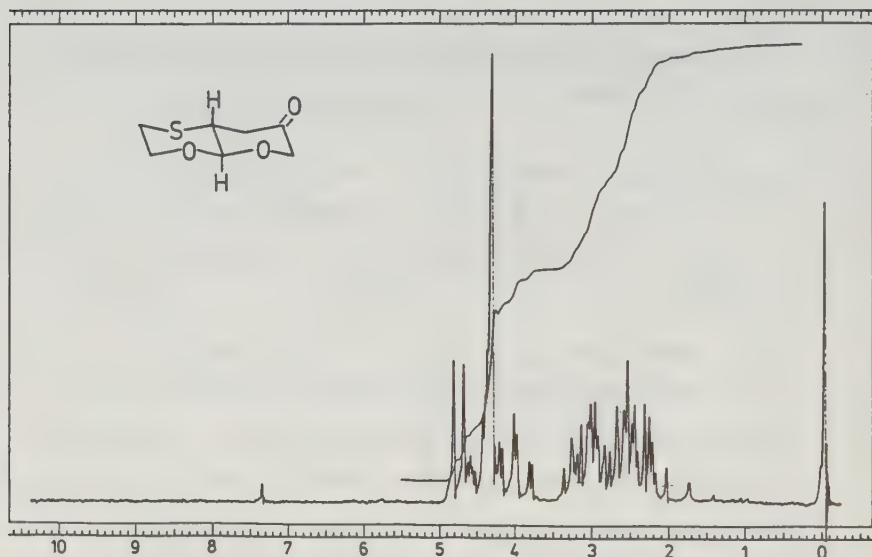


Abb. 22: ^1H -NMR-Spektrum von trans 169 (CDCl_3)

Im ^1H -NMR-Spektrum des einen Isomeren (trans 169) tritt das acetalische Proton bei 4,78 ppm als Dublett mit einer Kopplungskonstante von 8 Hz auf. Diese Kopplungskonstante ist nur mit einer trans-diaxialen Anordnung zweier benachbarter Protonen - also trans-Verknüpfung von Pyran- und Dioxanring - vereinbar.

Beim anderen Isomer (cis 169) absorbiert das acetalische Proton in Form eines verbreiterten Singulets. Die Kopplungskonstante beträgt also weniger als 1 Hz und ist charakteristisch für die cis-Verknüpfung von Pyran- und Dioxanring.

Mit den beiden Pyrano-oxathianen cis 169 und trans 169 ließ sich die Lage des cis/trans-Gleichgewichts bestimmen, das sich unter äquilibrierenden Bedingungen

einstellt. Dazu wurde eine Probe von cis 169 und trans 169 jeweils unter Zusatz katalytischer Mengen p-Toluolsulfonsäure in Benzol erhitzt und dünnschichtchromatographisch überwacht. Nach sechs Stunden waren die Chromatogramme beider Ansätze identisch, das Gleichgewicht hatte sich eingestellt: Das trans-Isomer hatte sich fast vollständig ins cis-Derivat umgelagert, im Ansatz des cis-Isomeren war eine Spur trans-Produkt nachweisbar.

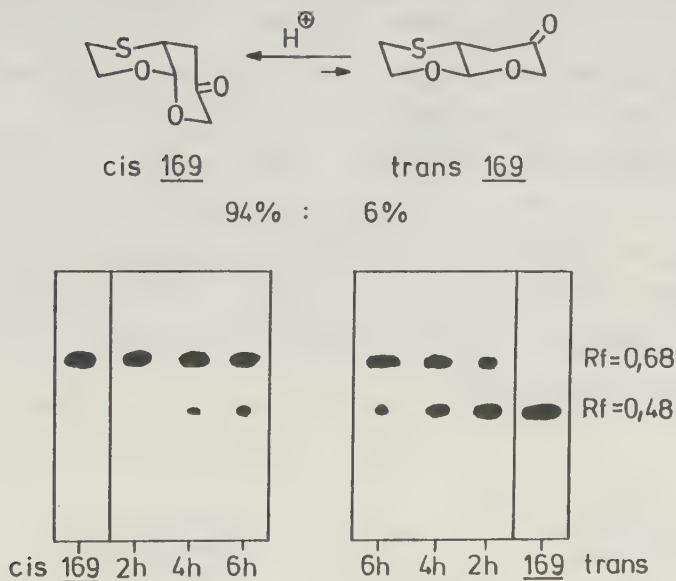


Abb. 23: Dünnschichtchromatogramme der Isomerisierungen von cis 169 und trans 169 nach 2, 4 und 6 h

Zur exakten Berechnung der cis/trans-Isomerenrelation wurde vom äquilibrierten trans-Ansatz ein ^1H -NMR-Spektrum

aufgenommen. Die Integration der isoliert auftretenden Signale der acetalischen Protonen ergab ein Verhältnis $\text{cis } 169 : \text{trans } 169 = 94 : 6$. Der stabilisierende Einfluß des Anomeren Effekts überkompensiert also die destabilisierenden sterischen Interaktionen im cis-Derivat und verschiebt das cis/trans-Gleichgewicht weitgehend auf die Seite des cis-Isomeren.

6.1.3. Konformation des Pyrano-dioxans 165

Im ^1H -NMR-Spektrum des Pyrano-dioxans 165 fallen die komplexen Aufspaltungsmuster der $2\text{-CH}_2\text{-}$, $3\text{-CH}_2\text{-}$ sowie $6\text{-CH}_2\text{-}$ Protonen auf. Die beiden Protonen jeder einzelnen $\text{CH}_2\text{-}$ Gruppe sind offensichtlich nicht äquivalent, was durch konformative Fixierung zu erklären ist. Dies war nicht von vornherein zu erwarten, weil das Pyrano-dioxan 165 in zwei Sessel-Sessel-Konformationen - 165 A und 165 B - vorliegen kann, die beide einen stabilisierenden Anomeren Effekt besitzen, und somit eigentlich energetisch gleichberechtigt sein sollten.

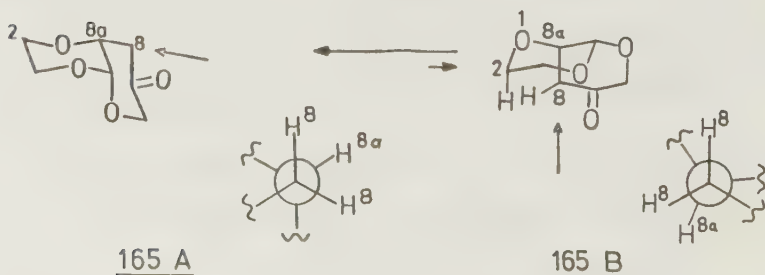
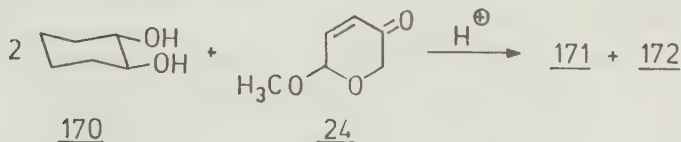


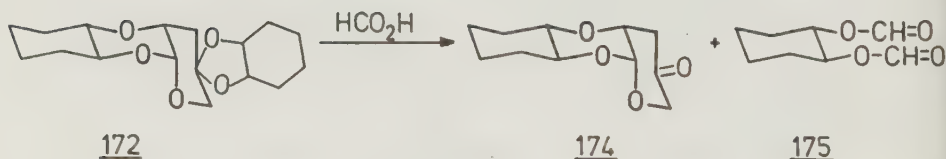
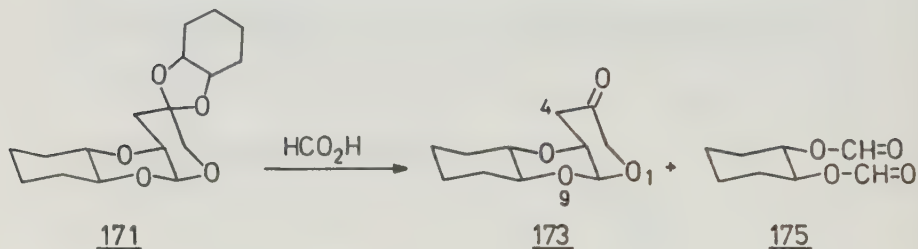
Abb. 24: Sessel-Sessel-Konformationen des Pyrano-dioxans 165 mit Newman-Projektionen der C⁸-C^{8a}-Bindungen

Daß sie trotzdem unterschiedliche Energieinhalte besitzen, wird durch sterische Wechselwirkungen verursacht: Im Konformer 165 B kommt das axiale Proton der 2-CH₂-Gruppe mit einem Proton der 8-CH₂-Gruppe in Kollision; im Konformer 165 A dagegen ist eine Interaktion dieser Art nicht zu finden. Auch das ¹H-NMR-Spektrum spricht für das Vorliegen von 165 in der Konformation 165 A: Ein Dublett (J = 4 Hz) für die zufällig magnetisch äquivalenten 8-CH₂-Protonen zeigt identische Kopplung beider Protonen zum 8a-C-Proton und damit auch identische Diederwinkel (ca. 60 Grad, s. Abb. 24 - Newman-Projektion der C⁸-C^{8a}-Bindung) an. In der Konformation 165 B steht ein Proton der 8-CH₂-Gruppe fast antiperiplanar zum 8a-C-Proton. Für dieses Proton wäre somit eine Kopplungskonstante von ca. 8-10 Hz zu erwarten.

Diese Konformationszuordnung ließ sich mit Hilfe konformativ fixierter Derivate untermauern: Die Umsetzung des Methoxypyranons 24 mit einem Überschuß trans-1,2-Cyclohexandiol 170 führte zu den beiden chromatographisch trennbaren Spiroverbindungen 171 und 172.



Hydrolyse in Ameisensäure lieferte - nach Abtrennung von 1,2-Cyclohexylendiformiat 175 - die tricyclischen Ketone 173 (aus 171) und 174 (aus 172).



Allen vier Produkten gemeinsam ist die cis-Verknüpfung von Pyran- und Dioxanring: In den ^1H -NMR-Spektren liegen die Kopplungskonstanten der acetalischen Protonen stets im Bereich von 2-4 Hz. Trans-verknüpfte Isomere waren wiederum nicht nachweisbar.

Vergleicht man das ^1H -NMR-Spektrum des tricyclischen Ketons 174 mit dem Spektrum des bicyclischen Pyrano-dioxans 165, so fallen die identischen chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten aller Pyranring-Protonen auf. Das Pyrano-dioxan 165 liegt also in der starren Konformation 165 A vor, in der die Kohlenstoff-

atome der Pyran-/Dioxanring-Verknüpfung (4a-C und 8a-C) die gleichen Konfigurationen besitzen wie die entsprechenden Kohlenstoffatome (4a-C und 9a-C) im tricyclischen Keton 174.

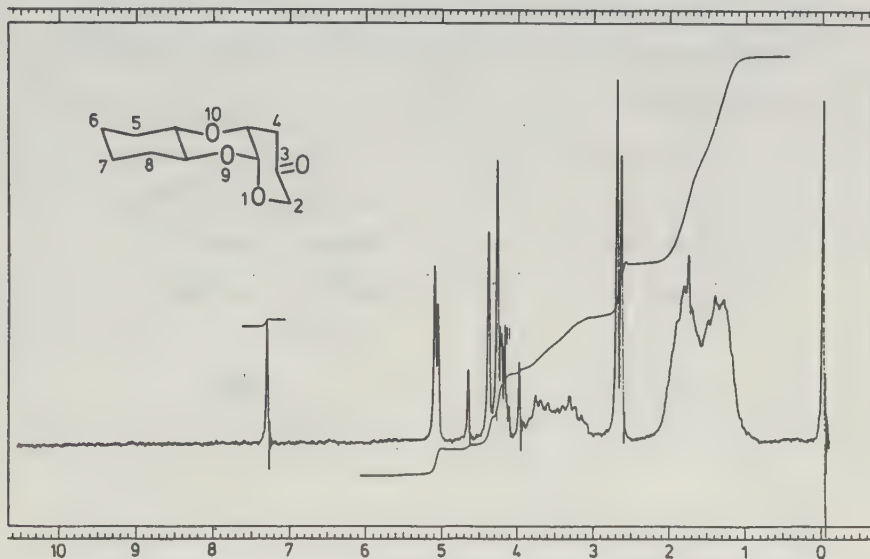
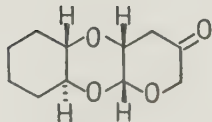


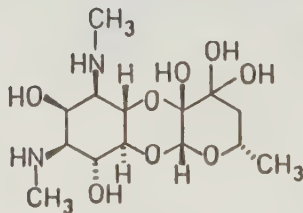
Abb. 25: ^1H -NMR-Spektrum von 174 (CDCl_3)

Die Konfigurationen der Kohlenstoffatome 4a und 9a im zweiten tricyclischen Keton 173 entsprechen dagegen den Konfigurationen der Kohlenstoffatome 4a und 8a im Konformeren 165 B: 173 weist im ^1H -NMR-Spektrum zwei Doppeldoublets bei 2,71 ppm ($J = 16/8 \text{ Hz}$) und bei 3,07 ppm ($J = 16/8 \text{ Hz}$) auf (4- CH_2 -Gruppe). Diese zufällig identischen vicinalen Kopplungskonstanten (8 Hz) sind nur mit den Diederwinkeln, wie sie in der Newman-Projektion von 165 B aufgespannt werden, vereinbar.

Durch Erhitzen des Methoxypyranons 24 mit trans-1,2-Cyclohexandiol 170 und anschließender Ameisensäure-Behandlung ließen sich vollständig hydrierte 1,9,10-Trioxa-anthracen-Derivate gewinnen, von denen das Keton 174 - einschließlich Stereochemie der Verknüpfung der drei Ringe - den Grundkörper sowohl des Antibiotikums Spectinomycin 163 als auch des Herzglycosids Asclepin 164 darstellt.



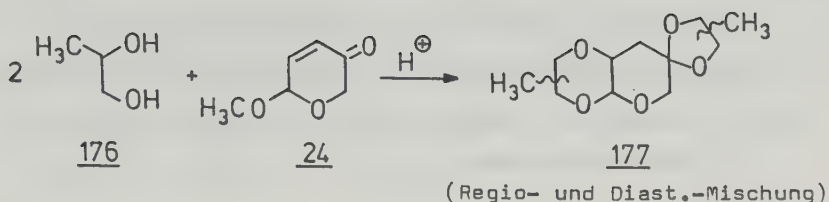
174



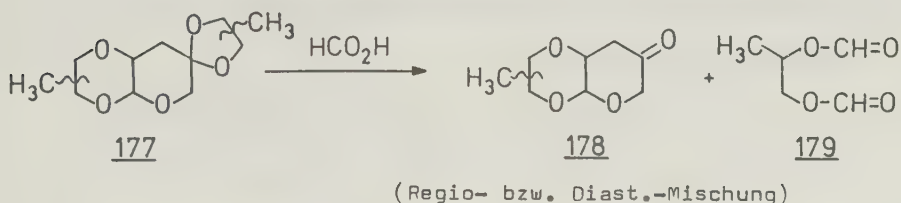
163

6.1.4. Darstellung weiterer 5,6-anellierter Pyranone

Durch Umsetzen des Methoxypyranons 24 mit 1,2-Propan-diol 176 wollte ich untersuchen, ob der Reaktivitäts-unterschied zwischen primärer und sekundärer Hydroxyl-gruppe groß genug ist, um regioselektiv zum Aufbau des Dioxanrings mit bestimmter Orientierung der Methyl-gruppe zu gelangen. Dünnschichtchromatographisch waren zwei Flecke erkennbar. Die dazu gehörenden Produkte erwiesen sich nach chromatographischer Trennung jeweils als Mischungen von Diastereomeren und Regioisomeren.

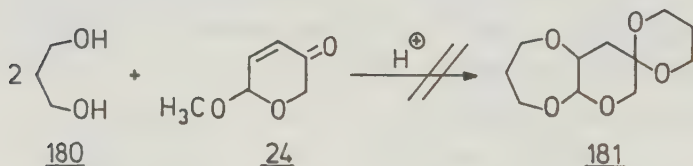


Die jeweilige Aufspaltung des Dioxolanrings mit Ameisensäure führte zu den methylsubstituierten Pyranodioxanen 178 - jeweils als Diastereomeren- bzw. Regioisomerenmischung. Welche Position und Orientierung die Methylgruppe im Dioxanring einnimmt, war spektroskopisch nicht zu ermitteln. Deshalb läßt sich eine Aussage über die Regioselektivität der Dioxanring-Bildung nicht treffen.



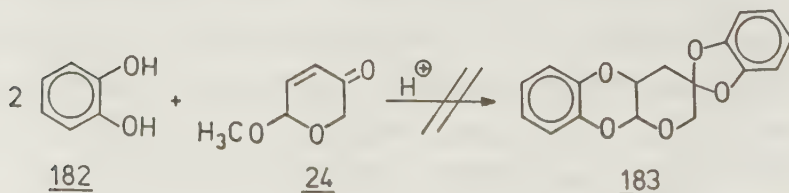
Bemerkenswert ist jedoch, daß in den ^1H -NMR-Spektren aller Produkte die acetalischen Protonen als Dubletts mit Kopplungskonstanten zwischen 2 Hz und 3,5 Hz auftreten, was typisch für die cis-Verknüpfung von Pyran- und Dioxanring ist. Trans-verknüpfte Isomere waren wiederum nicht auffindbar.

Von Plasecki wurde beschrieben, daß sich 1,3-Propan-
diol 180 bei der Umsetzung mit α/β -ungesättigten Aldehyden
ebenso verhält wie 1,2-Ethandiol⁷³⁾. Deshalb versuchte
ich die Darstellung des pyrananellierten Dioxepans 181
durch Erwärmen des Methoxypyranons 24 mit einem Überschuß
1,3-Propandiol 180.



Die Ansätze führten jedoch stets zur Zersetzung des
Startmaterials - die Bildung der Spiroverbindung 181
war nicht nachweisbar.

Mich interessierte nun, ob der p-Toluolsulfonsäure
katalysierte Aufbau des Dioxanrings auch mit Phenolen
möglich ist. Dazu setzte ich das Methoxypyranon 24 mit
Brenzkatechin 182 um.



Bereits nach kurzer Zeit war sowohl das Methoxypyranon
24 als auch Brenzkatechin ohne erkennbare Cyclisierung
- unter Schwarzfärbung - verbraucht.

Erfolgreicher verlief die Anellierung mit 2-Mercapto-phenol 184. Durch 1,4-Addition an das Methoxypyranon 24 entstand der Thioether 185, der - ohne Isolierung - zum Dioxa-thia-anthracen 186 cyclisierte.

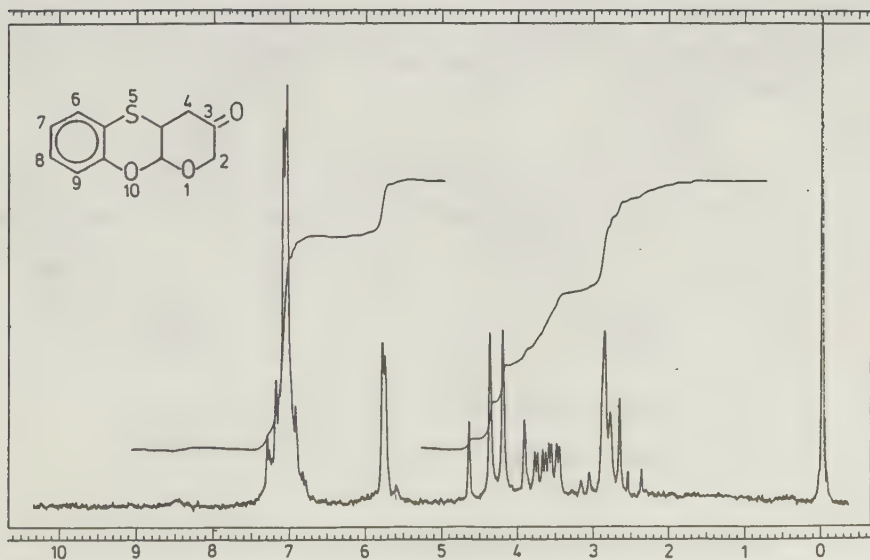
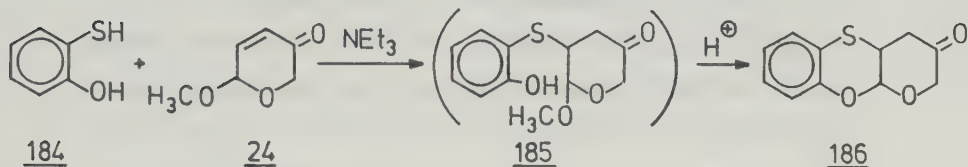


Abb. 26: ^1H -NMR-Spektrum von 186 (CDCl_3)

Im ^1H -NMR-Spektrum von 186 zeigt wiederum die kleine Kopplungskonstante ($J = 2 \text{ Hz}$) des acetalischen Protons cis-Verknüpfung von Pyran- und Dioxanring an. Allerdings konnte das Vorhandensein des trans-Isomeren nicht ausgeschlossen werden, da im Dünnschichtchromatogramm nicht identifizierbare Nebenflecken zu sehen waren.

Die Konformation von 186 läßt sich aus dem Aufspaltungsmuster der 4-CH_2 -Gruppe ableiten, die zwei Doppeldoublets bei $2,62 \text{ ppm}$ ($J = 17/10,5 \text{ Hz}$) und bei $2,97 \text{ ppm}$ ($J = 17/6 \text{ Hz}$) hervorruft (vgl. auch die chemischen Verschiebungswerte und Kopplungskonstanten der entsprechenden CH_2 -Gruppe im Trioxa-anthracen 173).

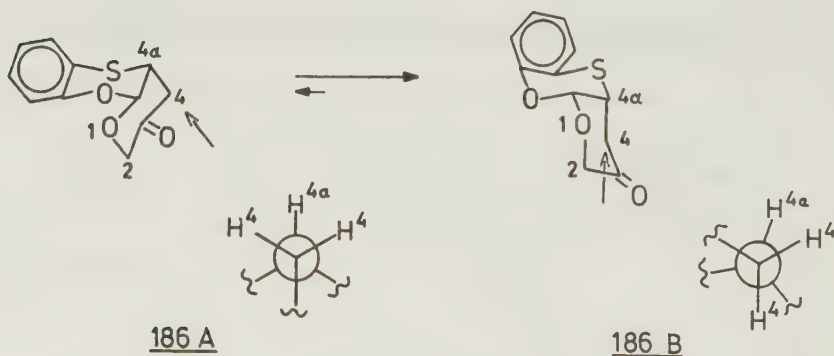
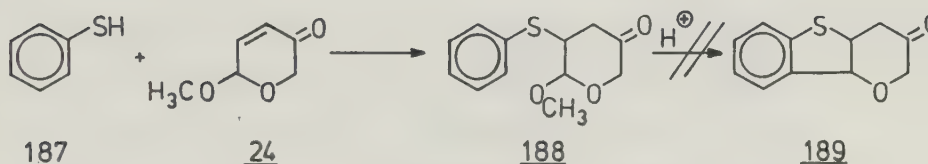


Abb. 27: "Sessel-Sessel"-Konformationen von 186 mit Newman-Projektionen der $\text{C}^4\text{-C}^{4a}$ -Bindungen

Eine vicinale Kopplungskonstante von $10,5 \text{ Hz}$ kann ihre Ursache nur in trans-diaxialer Anordnung zweier Nachbarprotonen haben. Diese Anordnung findet man -

wie aus der Newman-Projektion hervorgeht - nur, wenn 186 die Konformation 186 B einnimmt, die der Konformation des Trioxa-anthracens 173 und der - nicht eingenommenen - Konformation 165 B des Pyrano-dioxans 165 entspricht.

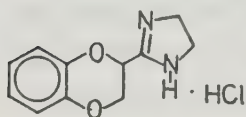
Schließlich wollte ich eine 5,6-Anellierung des Methoxypyranons 24 durch C-C-Verknüpfung am acetalischen Zentrum erreichen. Michael-Addition von Thiophenol 187 lieferte im 1. Schritt den Thioether 188 in Form eines farblosen Öls.



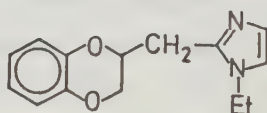
Säurekatalysiert sollte nun nach Abspaltung der CH₃O-Gruppe ein Carbeniumion für einen elektrophilen Angriff am aktivierten Aromaten zur Verfügung stehen. Die Versuche ergaben jedoch, daß sich der Thioether 188 unter den sauren Reaktionsbedingungen zersetzte.

6.2. Das Pyrano-dioxan 165 als Synthesebaustein

Die Dioxanringstruktur ist in vielen pharmakologisch aktiven Verbindungen zu finden, z.B. in den beiden selektiven α_2 -Antagonisten Idazoxan HCl 27¹⁴⁾ und Imiloxan 190⁷⁶⁾, die als Antidepressiva erprobt werden.

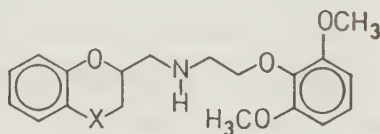


27



190

Auch der hochwirksame und selektive α_1 -Antagonist WB 4101 191 ($X = O$)⁷⁷⁾ besitzt Dioxanringstruktur; - eine noch größere Wirksamkeit und α_1/α_2 -Selektivität entfaltet das Schwefel-Analoge 192 ($X = S$)⁷⁸⁾.



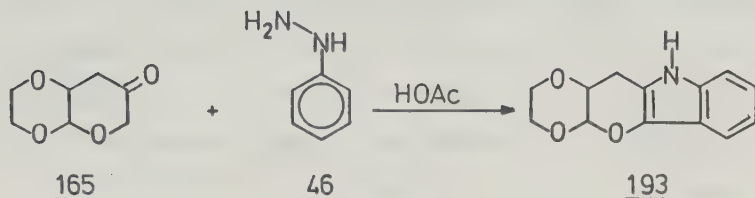
191: $X = -O-$

192: $X = -S-$

Ich wollte nun ausloten, inwieweit die bei Untersuchungen mit dem Methoxypyranon 25 gefundenen Regio-selektivitäten auf das Pyrano-dioxan 165 übertragbar sind, und ob durch Anwendung entsprechender Verfahren die Einführung pharmakophorer Gruppen in das Pyrano-dioxan-Grundgerüst möglich ist.

6.2.1. Indolsynthese nach Fischer

Die Umsetzung des Pyrano-dioxans 165 mit Phenylhydrazin 46 in Eisessig führte zum linear anellierten Indol 193.

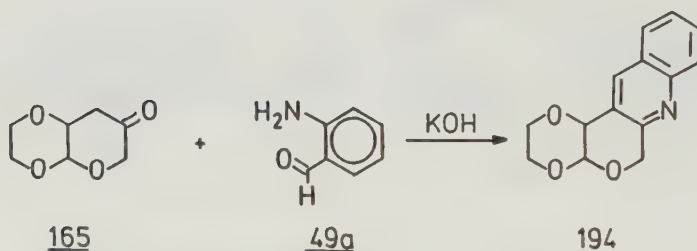


Der Indolringschluß ist im IR-Spektrum an der NH-Valenzschwingung bei 3360 cm^{-1} zu erkennen, die statt der ursprünglichen Carbonylbände auftritt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wird der Indolring sowohl durch ein Singulett bei 10,37 ppm (NH; verschwindet nach D_2O -Zugabe) als auch durch ein Multiplett im Aromatenbereich (6,71 - 7,77 ppm, 4H) wiedergegeben. Die beiden Doppeldubletts bei 2,71 ppm ($J = 18/2\text{ Hz}$, 1H) und bei 3,31 ppm ($J = 18/6\text{ Hz}$, 1H) repräsentieren die CH_2 -Gruppe neben dem Indolring. Die Kopplungen mit einem Nachbarproton sowie die chemischen Verschiebungswerte dieser Protonen sind nur mit dem linear anellierten Dioxano-pyrano-indol 193 vereinbar. Das regioisomere Produkt war nicht nachweisbar.

Typisch für die cis-Verknüpfung von Dioxan- und Pyranring ist die Absorption des acetalischen Protons als verbreitertes Singulett bei 5,25 ppm. Das saure Reaktionsmedium Eisessig hatte also nicht zu einer cis/trans-Isomerisierung geführt.

6.2.2. Friedländer Chinolinsynthese

Mit 2-Aminobenzaldehyd und methanolischer KOH als Kondensationsmittel ließ sich an das Pyrano-dioxan 165 ein Chinolinring nach Friedländer anellieren.



Die Orientierung des Ringschlusses läßt sich aus den Absorptionen der Pyranring-Protonen im ^1H -NMR-Spektrum ableiten:

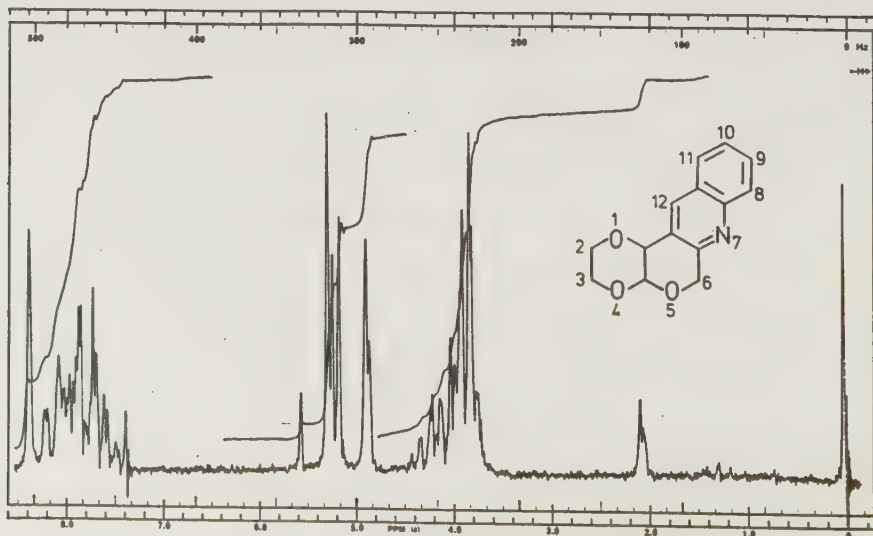


Abb. 28: ^1H -NMR-Spektrum von 194 (CDCl_3)

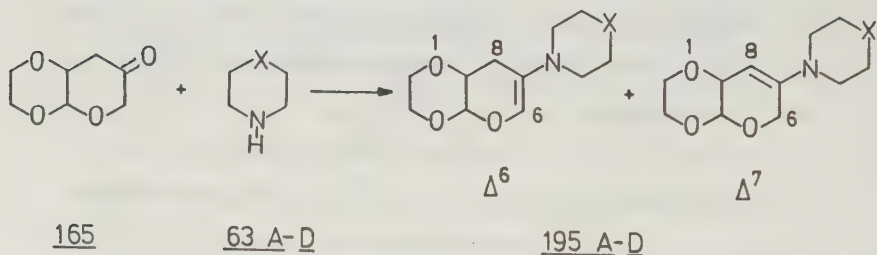
Zwei Dubletts bei 4,98 ppm und 5,38 ppm ($J_{\text{gem}} = 18 \text{ Hz}$) charakterisieren die isolierte 6-CH₂-Gruppe, während das acetalische Proton (5,27 ppm) und das 12b-C-Proton (4,87 ppm) jeweils als Singulets auftreten. Chemische Verschiebungen und Aufspaltungsmuster passen nur zum angular anellierten Dioxano-pyrano-chinolin 194; das linear anellierte Produkt war nicht aufzuspüren. Wiederum zeigt die relativ "kleine" Kopplungskonstante (ca. 0 - 0,5 Hz) des acetalischen Protons cis-Verknüpfung von Pyran- und Dioxanring an.

Die Orientierung der Friedländer Chinolinsynthese hing beim Methoxypyranon 25 von der Aminocarbonylkomponente (und den Reaktionsbedingungen; s. Kap. 4.1.2.) ab. Ich versuchte deshalb auch beim Pyrano-dioxan 165 durch Variation der Aminocarbonylkomponente die Orientierung der Chinolinsynthese zu beeinflussen. Doch ließ sich weder mit 2-Aminoacetophenon 49b noch mit 2-Aminobenzophenon 49c unter milden Bedingungen (alkoholische KOH) eine Umsetzung feststellen, drastischere Reaktionsbedingungen (NaH in siedendem Benzol oder Toluol) führten dagegen zur Zersetzung von 165.

6.2.3. Enamine des Pyrano-dioxans 165: Darstellung, Isomerenverteilung und Reaktionen

Da sich das Morpholin-Enamin 64 A als reaktives Intermediat für regioselektive Umsetzungen bewährt hatte, (s. Kap. 4.3.) hielt ich es für erfolgversprechend,

auch die Enamine des Pyrano-dioxans 165 in regioselektiven Synthesen zu erproben. Erhitzen des Pyrano-dioxans 165 mit Morpholin - wieder ohne sauren Katalysator - lieferte ein kristallines (!) Produkt, das aus einem Gemisch der beiden regioisomeren Morpholin-Enamine Δ^6 - und Δ^7 -195 A besteht.



- A: X = -O-
B: X = —
C: X = -CH₂-
D: X = -CH₂-CH₂-

Die fehlende Carbonylbande sowie die auftauchende Enaminbande bei 1640 cm^{-1} zeigen im IR-Spektrum die Enamin-Bildung an. Die Δ^6 : Δ^7 -Isomerenverteilung läßt sich an Hand der Olefinprotonensignale im ^1H -NMR-Spektrum feststellen: Das Olefinproton des Δ^6 -Isomeren absorbiert bei 6,04 ppm mit der Intensität 0,64H, während das Olefinproton des Δ^7 -Isomeren bei 4,73 ppm zusammen mit dem acetalischen Proton (Δ^7 -Isomer) mit der Intensität

2x0,36H auftritt. Damit ergibt sich ein $\Delta^6:\Delta^7$ -Verhältnis von 64 : 36.

Nach dem gleichen Verfahren ließen sich auch das Pyrrolidin-Enamin 195 B, das Piperidin-Enamin 195 C und das Azepan-Enamin 195 D (jeweils kristallin !) gewinnen und ihre Isomerenverteilung ermitteln. Um eine Verfälschung der tatsächlichen Isomerenzusammensetzung durch unterschiedliches Kristallisationsvermögen der Isomere zu vermeiden, wurde von den Rohprodukten jeweils ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen und das $\Delta^6:\Delta^7$ -Verhältnis bestimmt.

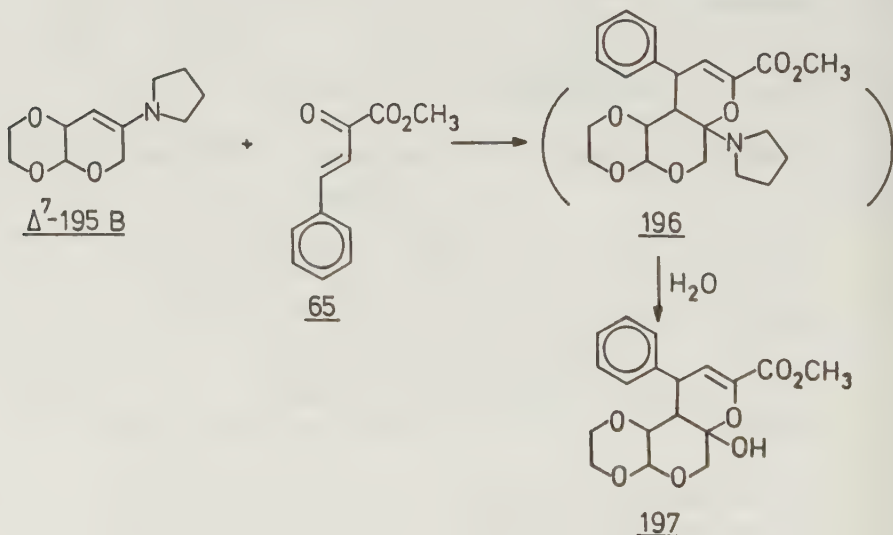
Tab. 10: Enamine des Pyrano-dioxans 165

Enamin	Sekundäres Amin	$\Delta^6:\Delta^7$ -Verhältnis		Δ^6 -Isomer	Δ^7 -Isomer
		Rohprod.	umkrist.	δ_{H^6} (ppm)	δ_{H^8} (ppm)
<u>195 A</u>	Morpholin	60 : 40	64 : 36	6,04	4,73
<u>195 B</u>	Pyrrolidin	10 : 90	<5 : >95	5,87	4,20
<u>195 C</u>	Piperidin	50 : 50	59 : 41	6,06	4,69
<u>195 D</u>	Azepan	11 : 89	0 : 100	5,92	4,34

Überraschend stellte sich dabei heraus, daß das Pyrrolidin-Enamin 195 B und das Azepan-Enamin 195 D jeweils zu ca. 90 % als Δ^7 -Isomer entstanden waren und sich durch einmaliges Umkristallisieren auf über 95 % bzw. 100 % Δ^7 -Isomer anreichern ließen. Die Gewinnung des Pyrrolidin-Enamins 195 B mit hoher Regioselektivität ist für Folge-reaktionen besonders wertvoll, da 195 B das Enamin

mit der höchsten nukleophilen Aktivität darstellt. Das geht aus dem relativ kleinen Verschiebungswert des Olefinprotons hervor, der sehr hohe Elektronendichte am β -C-Atom signalisiert (vgl. Ausführungen zu den Enaminen des Methoxypyranons 25, Kap. 4.3.).

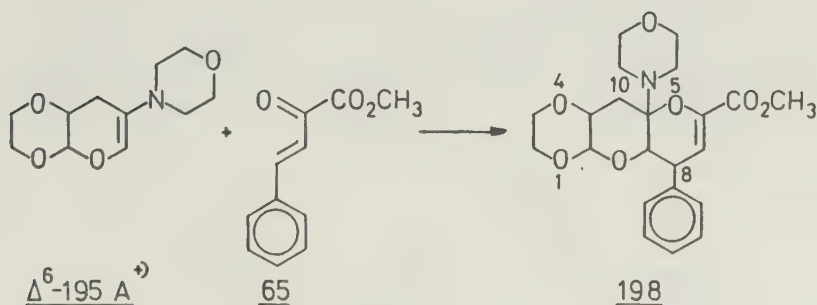
Zunächst setzte ich das Pyrrolidin-Enamin 195 B, das nach zweimaligem Umkristallisieren zu 100 % als Δ^7 -Isomer vorlag, mit Benzylidenbrenztraubensäuremethylester 65 in einer Diels-Alder Reaktion mit inversem Elektronenbedarf um.



Dabei hydrolysierte das primär gebildete N/O-Acetal 196 bei der Aufarbeitung auf der Kieselgelsäule, so daß sich als Reaktionsprodukt das Halbacetal 197 isolieren ließ. Im ^1H -NMR-Spektrum fehlen die Pyrrolidinring-

Signale; statt dessen erscheint bei 7,30 ppm ein Singulett (OH), das nach D₂O-Zugabe verschwindet. Typisch für den anellierten Dihydropyranring findet man ein Dublett bei 5,94 ppm (olefinisches Proton) und je ein Singulett bei 3,75 ppm (Methylester) und bei 7,32 ppm (Phenylring). Unveränderte cis-Verknüpfung von Pyran- und Dioxanring ist an der Kopplungskonstante ($J = 3$ Hz) des acetalischen Protons erkennbar.

Zur Gewinnung des regioisomeren Cycloaddukts plante ich die Umsetzung von Benzylidenbrenztraubensäuremethylester 65 mit dem Morpholin-Enamin 195 A. Die Doppelbindung des Δ^6 -Isomeren sollte durch die Nachbarschaft zum Ringsauerstoff eine höhere Elektronendichte besitzen als das Δ^7 -Isomer und so schneller mit dem Dien reagieren. Tatsächlich führte ein 57 proz. Überschuß des Morpholin-Enamins 195 A zum Cycloaddukt 198.

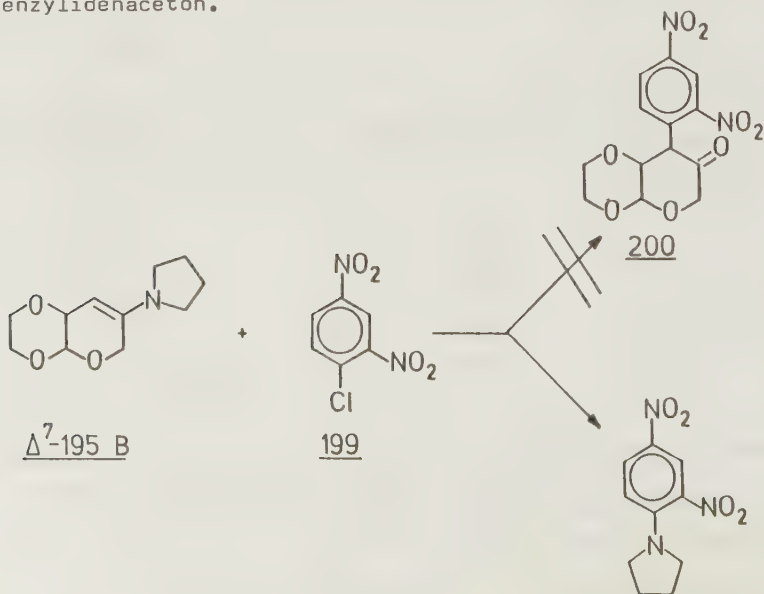


⁺⁾ Da sich das isolierte Reaktionsprodukt vom Δ^6 -Isomer ableitet, wurde im Formelschema auf die Darstellung des Δ^7 -Isomeren (zu 36 % in 195 A enthalten) verzichtet.

Im ^1H -NMR-Spektrum bestätigt einerseits das Multiplett bei 1,80 - 2,95 ppm (10-CH_2 -Gruppe - überlagert durch die $\text{-CH}_2\text{-N-CH}_2$ -Gruppe des Morpholinrings) andererseits das verbreiterte Singulett bei 4,65 ppm (8a-CH) das Vorliegen der linear anellierten Verbindung 198 (vgl. auch die ^1H -NMR-Daten von 66). Indiz für die cis-Verknüpfung von Pyran- und Dioxanring ist wiederum die Kopplungskonstante ($J = 2 \text{ Hz}$) des acetalischen Protons.

Das Fehlen eines dem 8a-CH -Singulett vergleichbaren Signals im ^1H -NMR-Spektrum von 197 ist als zusätzlicher Beweis für die formulierte Tetra-oxa-phenanthren-Struktur 197 zu werten.

Das Pyrrolidin-Enamin 195 B sollte nun mit verschiedenen Elektrophilen in 8-Position angegriffen werden. Jedoch zersetzte sich 195 B sowohl bei Versuchen zur Acylierung mit Benzoylchlorid als auch zur Michael-Addition an Benzylidenaceton.

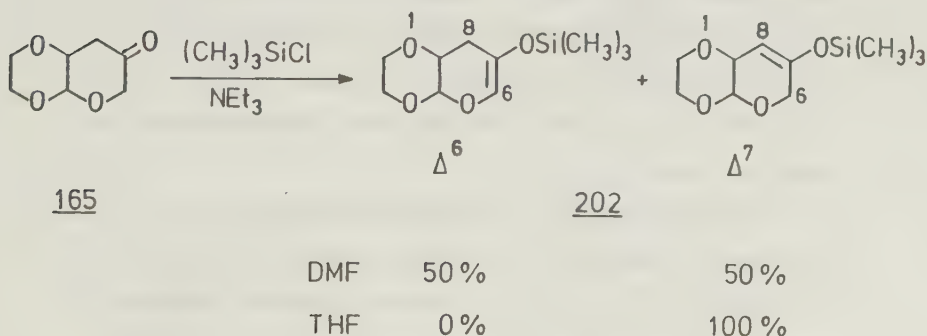


Mit 2,4-Dinitrochlorbenzol 199 entstand in 64,2 % Ausbeute statt des erwarteten 8-Arylderivats 200 das gelbe Phenylpyrrolidin-Derivat 201.

Mit Diketen sollte an das Morpholin-Enamin 195 A - wie beim Morpholin-Enamin 64 A - ein 4-Pyron anellierbar sein. Aber auch diese Versuche führten nur zur Zerstörung des Startmaterials.

6.2.4. Silylenolether des Pyrano-dioxans 165: Darstellung, Isomerenverteilung und Reaktion

Zur gezielten Einführung von Substituenten in 8-Position sollte - wie beim Methoxypyranon 25 - der Silylenolether des Pyrano-dioxans 165 dienen. Erhitzen von 165 mit Chlortrimethylsilan in THF (!) lieferte den isomerenreinen Silylenolether Δ^7 -202.



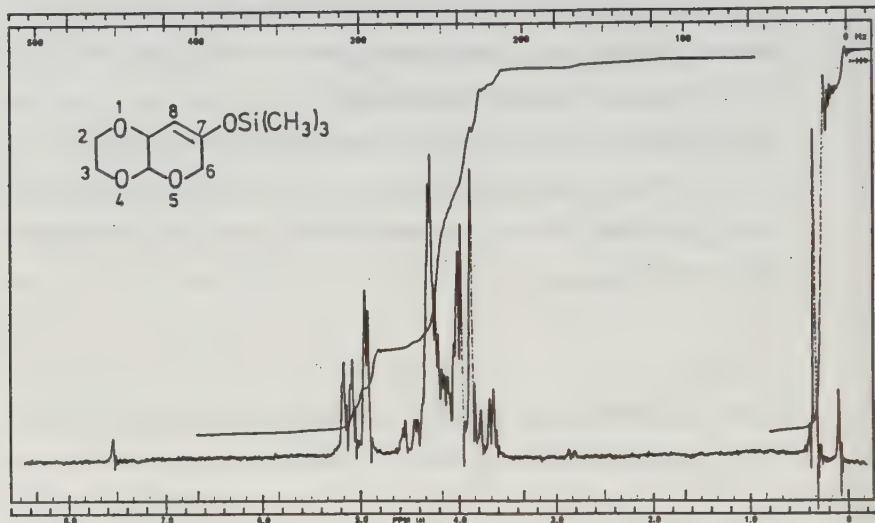


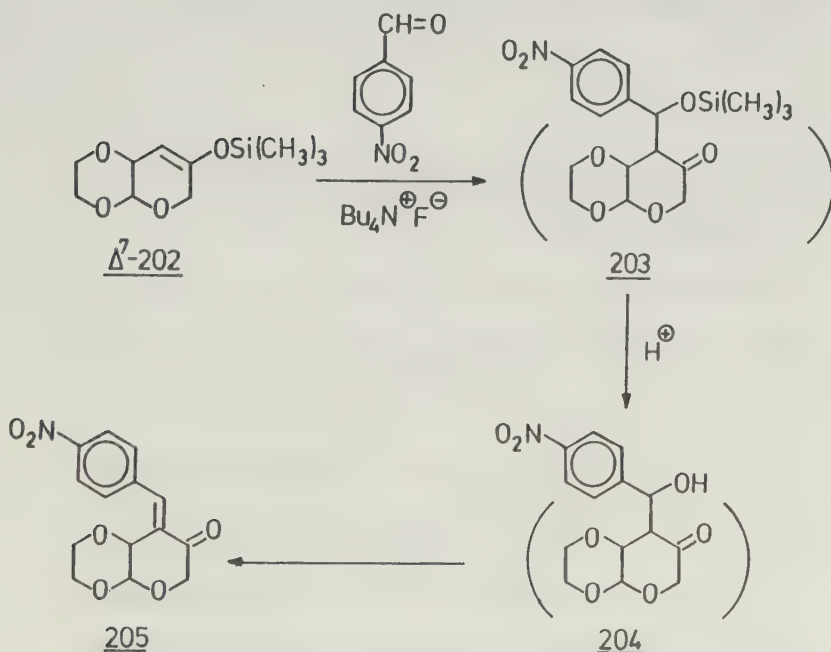
Abb. 29: ^1H -NMR-Spektrum von Δ^7 -202 (CDCl_3)

Das Olefinproton des Silylenolethers Δ^7 -202 tritt im ^1H -NMR-Spektrum bei 5,03 ppm als Dublett ($J = 5 \text{ Hz}$) auf, dessen Peaks jeweils durch Allylkopplung ($J = 1 \text{ Hz}$) mit der 6- CH_2 -Gruppe zu Triplets aufgespalten sind. Eine Absorption im Bereich von 6,30 ppm, wo das Signal des Olefinprotons des Δ^6 -Isomeren zu erwarten wäre, ist nicht zu finden.

Eine Veränderung der Isomerenzusammensetzung ließ sich durch Erhöhung der Reaktionstemperatur (Austausch von Tetrahydrofuran gegen Dimethylformamid) erreichen. Nach 70 stündigem Rückflußerhitzen erhielt ich eine farblose Flüssigkeit, deren ^1H -NMR-Spektrum bei 6,33 ppm ein Multiplett aufweist, das dem Olefinproton des Silylenolethers Δ^6 -202 zuzuordnen ist. Aus der Intensität

dieses Signals (0,50H) und des Multipletts bei 4,76 - 5,19 ppm (1,50H; Olefinproton des Δ^7 -Isomeren + acetalische Protonen beider Isomere) ergibt sich ein $\Delta^6:\Delta^7$ -Isomerenverhältnis von 50 : 50.

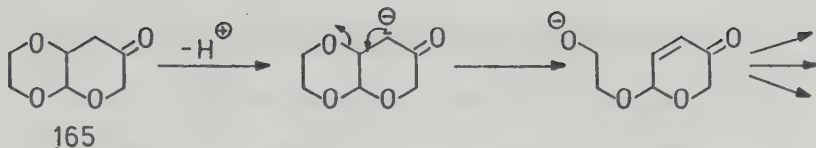
Mit dem isomerenreinen Silylenolether Δ^7 -202 und p-Nitrobenzaldehyd ließ sich nun eine Aldolreaktion durchführen, wobei sich wiederum Fluorid-Ionen zur Katalyse bewährten. Überraschenderweise ließ sich aber nicht das erwartete Aldoladditionsprodukt 204 isolieren, sondern das dehydratisierte Kondensationsprodukt 205.



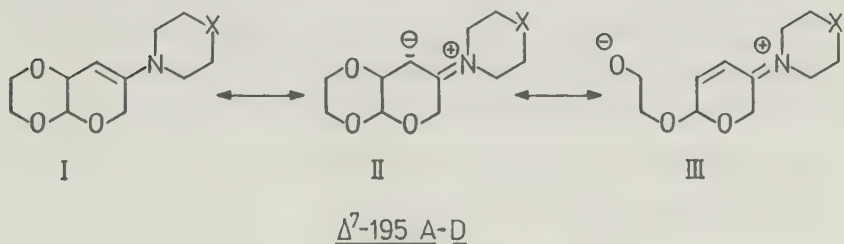
Bei einer Wellenzahl von 1695 cm^{-1} , die typisch für α/β -ungesättigte Ketone ist, taucht im IR-Spektrum von 205 die Carbonylbande auf, eine OH-Valenzschwingung ist nicht vorhanden. Im ^1H -NMR-Spektrum lassen die beiden Dubletts ($J = 9\text{ Hz}$) bei 7,97 ppm und 8,54 ppm den 1,4-disubstituierten Aromaten erkennen. Versteckt unter einem dieser Dubletts, jedoch durch Integration eindeutig aufspürbar, absorbiert das Olefinproton bei 7,88 ppm. Das acetalische Proton bildet bei 5,18 ppm ein Dublett ($J = 1\text{ Hz}$). Die relativ kleine Kopplungskonstante, die sich im Dublett bei 4,57 ppm (8a-CH) wiederfindet, spricht abermals für cis-Verknüpfung von Pyran- und Dioxanring.

6.2.5. Vergleich des Pyrano-dioxans 165 mit dem Methoxypyranon 25

Die Umsetzungen mit Phenylhydrazin (Indolsynthese nach Fischer), 2-Aminobenzaldehyd (Friedländer Chinolinsynthese) sowie Chlortrimethylsilan (Silylenolether-Synthese mit anschließender Aldolreaktion) verliefen bei beiden unsymmetrischen Ketonen 25 und 165 mit der gleichen Regioselektivität. Die gesteigerte Empfindlichkeit des Pyrano-dioxans 165 gegenüber starken Basen (NaH bei der Friedländer Chinolinsynthese mit 2-Aminoacetophenon und 2-Aminobenzophenon) ist vielleicht auf eine Retro-Michael-Addition zurückzuführen;



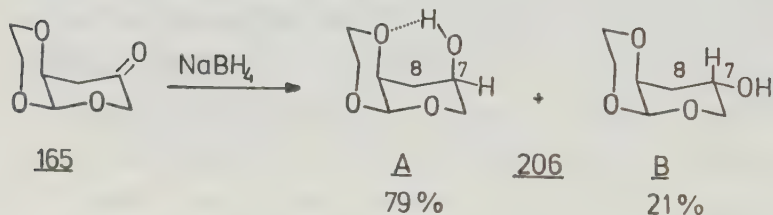
Eine Gegenüberstellung der Methoxypyranon-Enamine 64 A - D (Tab. 2) und der Pyrano-dioxan-Enamine 195 A - D (Tab. 10) zeigt verschobene Isomerenverteilung vergleichbarer Enamine an: Die Doppelbindung aller Pyrano-dioxan-Enamine weicht - im Verhältnis zu den Methoxypyranon-Enaminen - aus der Nachbarschaft zum Ringsauerstoff aus, so daß der Anteil an Δ^7 -Isomeren steigt. Die erhöhte thermodynamische Stabilität ist mit einer zusätzlichen Resonanzstruktur (III) erklärbar.



Die Resonanzstruktur III macht auch deutlich, daß neben dem Stickstoff (I) und dem Kohlenstoff (II) der Sauerstoff einen dritten Angriffspunkt für elektrophile Reagenzien bietet. Darin ist möglicherweise die Ursache für die mißglückten Umsetzungen des Pyrrolidin-Enamins 195 B mit Elektrophilen zu suchen.

6.2.6. Reduktion des Pyrano-dioxans 165

Mit NaBH_4 ließ sich das Pyrano-dioxan 165 zu den beiden diastereomeren Alkoholen 206 A und 206 B reduzieren (90,6 % Ausbeute).



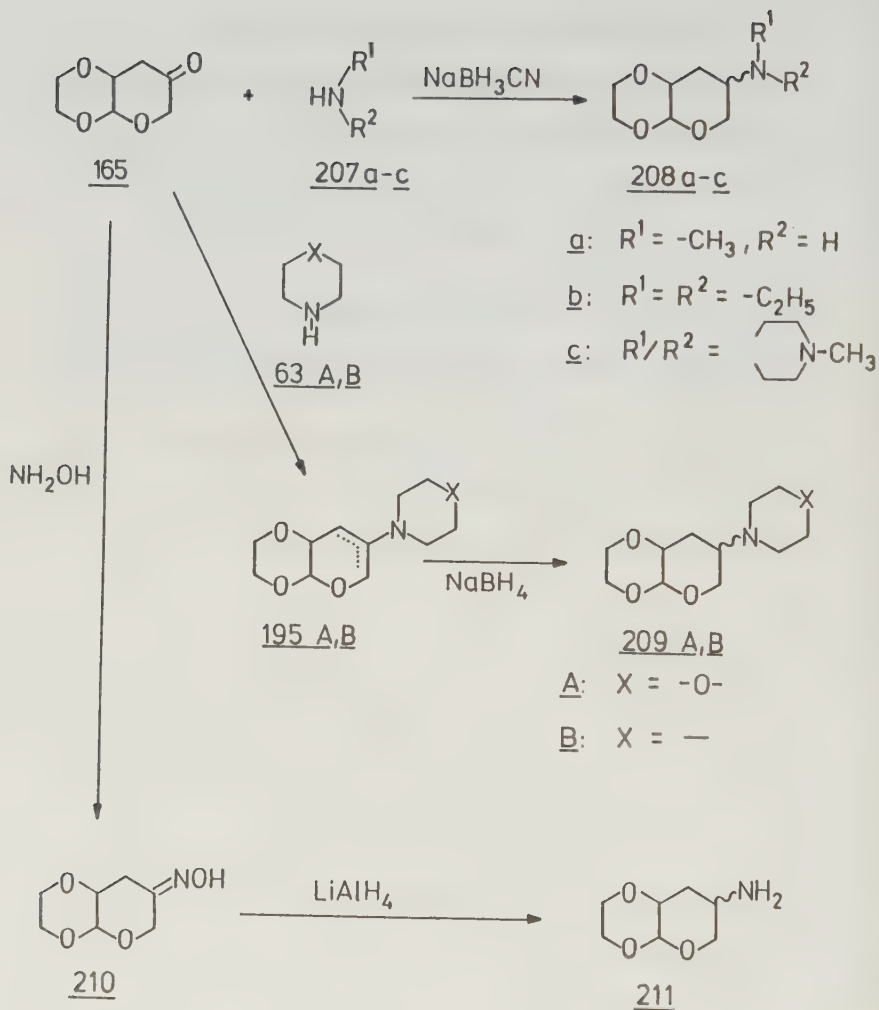
Aus dem ^1H -NMR-Spektrum der Diastereomerenmischung verschwindet nach D_2O -Zugabe einerseits das Signal bei 2,89 ppm (0,21H), andererseits verkleinert sich die Intensität des Multipletts bei 3,25 – 4,53 ppm um 0,79H. Die beiden Diastereomere liegen also im Verhältnis 206 A : 206 B = 79 : 21 vor.

Durch fraktionierte Destillation ließ sich das Hauptisomer 206 A soweit anreichern, daß seine Konfiguration bestimmt werden konnte: Im ^1H -NMR-Spektrum verursachen die 8- CH_2 -Protonen je ein Doppel-triplett bei 1,86 ppm ($J = 16/3,5 \text{ Hz}$) und bei 2,26 ppm ($J = 16/2,5 \text{ Hz}$). Die relativ kleinen und ähnlichen vicinalen Kopplungskonstanten sind nur mit der äquatorialen Stellung des 7-C-Protons und damit der axialen Stellung der OH-Gruppe erklärbar.

6.2.7. 7-Amin-substituierte Pyrano-dioxane

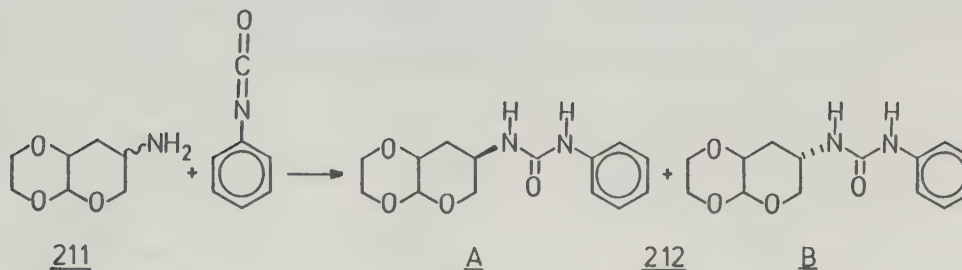
Pharmakologische Wirkungen sind häufig mit N-haltigen Substituenten verknüpft (z.B. Idazoxan HCl 27 und Imiloxan 190). Die Einführung von Aminsubstituenten in das Pyrano-dioxan 165 ließ sich mit folgenden Methoden realisieren:

1. Umsetzung des Pyrano-dioxans 165 mit einem Überschuß an primären oder sekundären Aminen unter Zusatz von NaBH_3CN ,
2. Reduktion der Pyrano-dioxan-Enamine 195 A und 195 B mit NaBH_4 und
3. Reduktion des Pyrano-dioxan-oxims 210 mit LiAlH_4 .



Alle Reduktionen führten zu Mischungen von Diastereomeren, vom Morpholin-Derivat 209 A und Pyrrolidin-Derivat 209 B wurde allerdings nach chromatographischer Aufarbeitung jeweils nur ein Isomer isoliert.

Addition des primären Amins 211 an Phenylisocyanat lieferte zwei isomere Harnstoffderivate 212 A und 212 B, die sich durch fraktionierte Kristallisation trennen ließen.



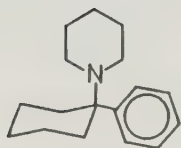
Das Mengenverhältnis dieser beiden Harnstoffderivate (15,4 % : 66,7 % entspricht ungefähr 1 : 4) spiegelt die Isomerenzusammensetzung im Amin 211 wider.

Weder bei den Aminderivaten 208a-c, 209 A, B und 211 noch bei den Harnstoffderivaten 212 A und 212 B ließ sich ¹H-NMR-spektroskopisch die Stellung des 7-C-Substituenten festlegen. Allen Verbindungen gemeinsam ist jedoch die cis-Verknüpfung von Pyran- und Dioxanring. Dies geht aus den Kopplungskonstanten der acetalischen Protonen hervor, die stets kleiner als 3 Hz sind.

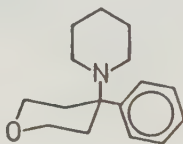
Zu pharmakologischen Untersuchungen wurden das Diethylamin-Derivat 208b, das Piperazin-Derivat 208c sowie der Alkohol 206 (als Diastereomerenmischung) ausgewählt (s. Kap. 8).

7. Oxaphencyclidin-Derivate

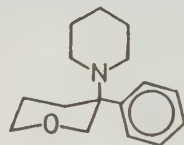
Das 1,1-disubstituierte Cyclohexan-Derivat Phencyclidin 213 verfügt über hohe analgetische Potenz. Seine Anwendung als Analgetikum wird jedoch durch Nebenwirkungen wie Angstsyndrome und Halluzinationen in der Erholungsphase des analgetischen Stadiums verhindert⁷⁹⁾.



213



214



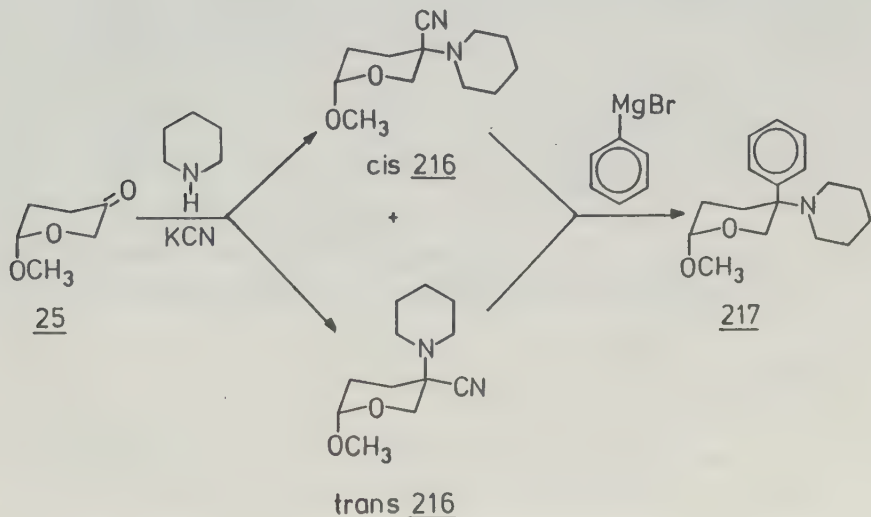
215

Bei den oxaanalogen Phencyclidin-Derivaten 214 und 215, deren analgetische Wirksamkeit zwar etwas geringer als beim Phencyclidin 213 ausfällt, sind diese Nebenwirkungen offensichtlich wesentlich weniger ausgeprägt, wie im Tierversuch die geringeren Motilitätssteigerungen und Koordinationsstörungen zeigen⁸⁰⁾.

Ich wollte nun untersuchen welches Wirkprofil die aus den Ketonen 25 und 165 darstellbaren Phencyclidin-Analoga besitzen.

7.1. Brylants' Reaktion mit dem Methoxypyranon 25

Mit Piperidin HCl und KCN setzte sich das Methoxypyranon 25 zu den beiden diastereomeren Aminonitrilen cis 216 und trans 216 um⁺⁾.



Durch Kristallisation wurde das eine Isomer abgetrennt, das andere - ein Öl - ließ sich erst durch Rotationschromatographie und Destillation reinigen. Eine Strukturzuordnung war aber ^1H -NMR-spektroskopisch nicht möglich.

Mit Phenylmagnesiumbromid wurde nun die CN-Gruppe gegen den Phenylrest ausgetauscht. Überraschenderweise lieferte sowohl die Diastereomerenmischung (cis 216 + trans 216) als auch die einzelnen Isomere getrennt das gleiche, einheitliche Produkt, und zwar 217.

^{+) Cis und trans bezeichnen die relative Anordnung von piperidinring und CH_3O -Gruppe zueinander.}

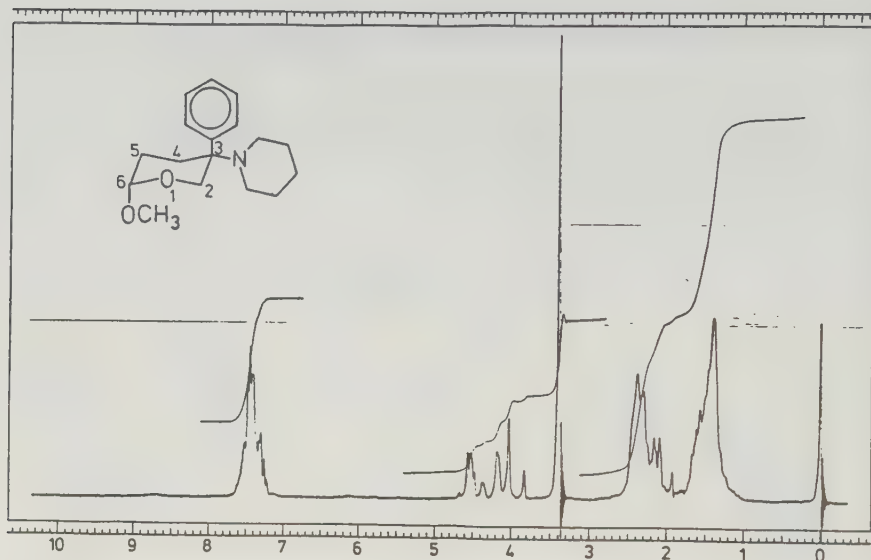


Abb. 30: ^1H -NMR-Spektrum von **217** (CDCl_3)

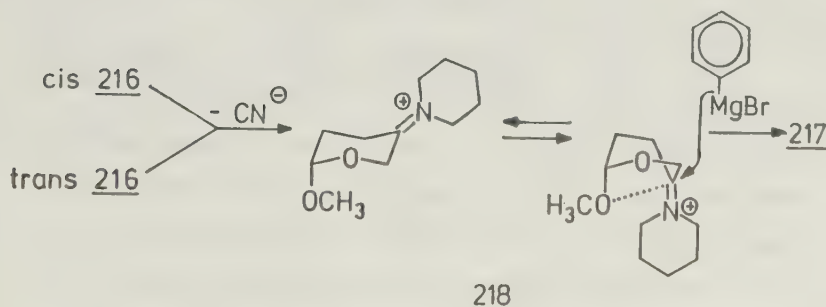
Hinweise für die vorgeschlagene Struktur ergeben sich aus einem Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von **217** und **215**, dessen Phenylring die äquatoriale Position einnimmt⁸⁰⁾. Der Phenylring von **215** ruft ein scharfes Singulett bei 7,48 ppm hervor (ungehindert drehbar in der äquatorialen Position), während der Phenylring von **217** - durch sterische Interaktionen in der axialen Position nicht frei beweglich - zu einem Multiplett bei 7,17 - 7,63 ppm aufgespalten ist. Außerdem verdeutlicht Tab. 11, daß die chemischen Verschiebungen entsprechender Protonen der 2- CH_2 -Gruppen sich soweit unterscheiden, daß dies nur mit unterschiedlicher Beeinflussung durch die Nachbarschaft und damit unterschiedlicher Konfiguration am 3-C-Atom erklärbar ist.

Tab. 11: Chemische Verschiebungen (ppm) der beiden
2-C-Protonen von 215 und 217

Substanz	$\delta_{H_{ax}}$	$\delta_{H_{eq}}$
<u>215</u>	3,75	4,44
<u>217</u>	3,93	4,27

Die Aufspaltung des acetalischen Protons zum Doppel-
dublett mit Kopplungskonstanten von 3,5 Hz und 2 Hz
zeigt die axiale Ausrichtung der CH_3O -Gruppe an.

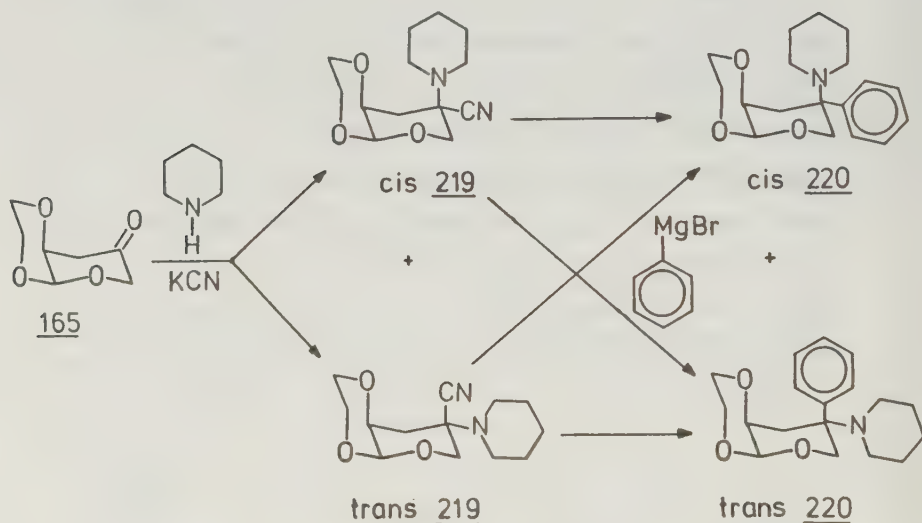
Für diesen unerwartet stereoselektiven Verlauf der
Brylants' Reaktion schlage ich folgende Erklärung vor:
Beide Isomere cis 216 und trans 216 dissoziieren zum
gleichen Imminiumion 218⁺), dessen Unterseite durch die
 CH_3O -Gruppe so abgeschirmt wird, daß das Grignard-
Reagenz nur von der anderen Seite angreifen kann.



+) Die Umsetzung von Aminonitrilen mit Nucleophilen
wird mit einem S_N1 -Mechanismus beschrieben⁸¹⁾.

7.2. Brylants' Reaktion mit dem Pyrano-dioxan 165

Auch bei der Reaktion des Pyrano-dioxans 165 mit Piperidin HCl und KCN entstanden zwei diastereomere Aminonitrile cis 219 und trans 219⁺). Durch Kristallisation und Chromatographie ließen sie sich zwar trennen, eine Strukturzuordnung war jedoch nicht möglich.

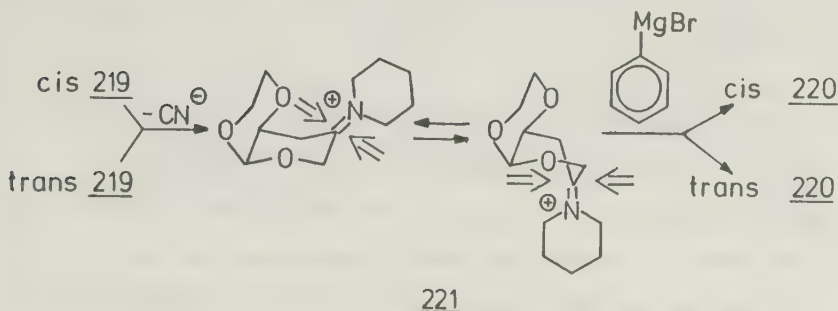


Die CN-Gruppe ließ sich wiederum mit Phenylmagnesiumbromid nucleophil substituieren. Dabei führte die Diastereomerenmischung (cis 219 + trans 219) - genau wie jedes Diastereomer einzeln - zu einem chromatographisch trennbaren Gemisch aus cis 220 und trans 220⁺).

⁺) Mit cis und trans wird die relative Lage des Piperidinrings zum anellierten Dioxanring gekennzeichnet.

In den ^1H -NMR-Spektren geben die Aufspaltungsmuster der Phenylringe einen Hinweis zur Strukturzuordnung: Ein scharfes Singulett bei 7,42 ppm signalisiert ungehinderte Drehbarkeit, also äquatoriale Ausrichtung des Phenylrings (cis 220). Dagegen spricht ein Multiplett bei 7,28 - 7,70 ppm für sterische Interaktionen des Phenylrings mit Nachbargruppen, also axiale Anordnung, wie in der Formel für das Isomer trans 220 dargestellt.

Die nucleophile Substitution der Aminonitrile 219 verlief also - im Gegensatz zur Substitution der Aminonitrile 216 - nicht stereoselektiv. Dies läßt sich dadurch erklären, daß den Aminonitrilen 219 ein axial stehender Substituent in 4-Position zum reaktiven Zentrum fehlt und somit keine einseitige Abschirmung des Imminiumions 221 erfolgen kann.

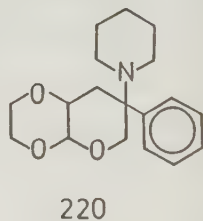
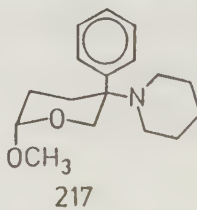
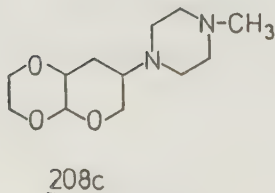
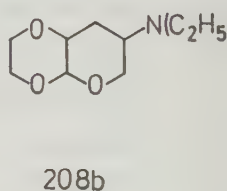
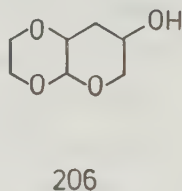
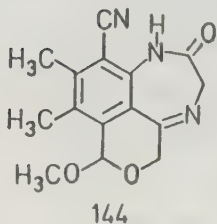


Sowohl das CH_3O -substituierte Oxaphencyclidin 217 als auch die dioxananellierten Oxaphencyclidine 220 (als Diastereomerenmischung) wurden auf zentrale Wirkungen geprüft (s. Kap. 8).

8. Pharmakologische Untersuchungen

8.1. Prüfung auf zentrale Wirkungen

Folgende Verbindungen wurden auf zentrale Wirksamkeit untersucht:



Nach Applikation der Substanz wurde zunächst das Verhalten der Tiere nach einem von Irwin⁸²⁾ angegebenen Schema beobachtet. Anschließend wurde die analgetische Wirksamkeit im "writhing"-Test⁸³⁾ untersucht und der ED₅₀-Wert errechnet; dann wurde auf Naloxon-antagonistische Wirkung geprüft. Substanzen, die im "writhing"-Test eine gute Hemmwirkung zeigten, wurden außerdem auf antidepressive Wirkung getestet (Aufhebung der durch Tetra-
benazin induzierten Symptome Katalepsie und Ptoxis⁸⁴⁾); außerdem wurde die Beeinflussung der Hexobarbital-Narkose⁸⁵⁾ untersucht.

8.1.1. Verhaltensbeobachtung nach Irwin⁸²⁾

Bei einer Dosierung von 300 mg/kg KG rief das dioxan-
anellierte Oxaphencyclidin 220 ein deutliches Straub-
Schwanz-Phänomen sowie milde klonische Krämpfe hervor -
charakteristische Symptome zentraler Erregung. Bei niedri-
geren Dosierungen (150 mg/kg KG und 75 mg/kg KG) waren
diese Symptome nicht mehr zu beobachten.

In einer Dosierung von 300 mg/kg KG führte auch das
oxaanaloge Phencyclidin-Derivat 217 zu zentraler Erregung
der Versuchstiere, was an einem gesteigerten Putztrieb
und erhöhter Reizbarkeit gegenüber taktilen und akusti-
schen Reizen zu erkennen war. Allerdings war 217 schwä-
cher wirksam als 220.

Bei den übrigen Verbindungen ließen sich keine
Anzeichen einer Verhaltensbeeinflussung feststellen.

8.1.2. "Writhing"-Test⁸³⁾: Prüfung auf analgetische Wirksamkeit mit und ohne Naloxon sowie Erstellung der ED₅₀

In Tab. 12 sind die ED₅₀-Werte der untersuchten
Substanzen einschließlich der ermittelten Vertrauens-
grenzen zusammengestellt.

Tab. 12: ED₅₀-Werte ("Writhing"-Test)

Verbindung	ED ₅₀ (mg/kg)	Vertrauensgrenzen ($p \leq 0,05$)
<u>220</u>	8,4	3,6 - 19,4
<u>217</u>	8,7	2,4 - 31,3
<u>206</u>	81,0	35,1 - 187,1
<u>144</u>	132,0	55,5 - 313,8
<u>208b</u>	204,0	65,8 - 632,4
<u>208c</u>	375,0	105,2 - 1336,9
Pethidin HCl	3,0	1,9 - 4,7
Tramadol HCl	7,8	5,2 - 11,8

Die Verbindungen 220 und 217 zeigten gute, dem Tramadol vergleichbare Hemmwirkungen, die durch Naloxon nicht antagonisiert wurden.

Bemerkenswerte Eigenschaften wurden bei dem Alkohol 206 gefunden: Er weist eine gute Dosis/Wirkungs-Beziehung auf, die hohen Dosen führen jedoch zu einem mäßigen ED₅₀-Wert. Bei jeder überprüften Dosierung wurden die Hemmwirkungen durch Naloxonvorbehandlung signifikant erniedrigt (s. Tab. 13) - d.h., die Substanz ist offensichtlich opiatrezeptoraffin.

Tab. 13: Naloxon-Antagonismus im "Writhing"-Test

Verbindung	Dosis (mg/kg)	Hemmwirkung % $\pm$ S.E.M.		Δ in %
		mit Naloxon	ohne Naloxon	
<u>206</u>	75	28,0 $\pm$ 11,1	46,8 $\pm$ 6,0	-40,2
	150	19,7 $\pm$ 5,1	66,1 $\pm$ 2,7	-70,2
	300	57,5 $\pm$ 7,0	82,8 $\pm$ 5,4	-29,3
Pethidin HCl	5	17,2 $\pm$ 5,8	58,0 $\pm$ 10,1	-70,2
	10	0	90,5 $\pm$ 5,3	-100

Alle anderen Verbindungen waren wirkungslos. Dies ist weniger an den hohen ED_{50} -Werten als an den breiten Vertrauensgrenzen erkennbar.

8.1.3. Prüfung auf antidepressive Wirksamkeit (Reserpin-Umkehr-Test⁸⁴⁾)

Es wurde geprüft, ob die Substanzen 217 und 220 in Dosierungen von 25 mg/kg KG bzw. 50 mg/kg KG die durch Tetrabenazin ausgelöste Ptosis und Katalepsie beseitigen können.

Diese Fähigkeit war zu keinem Zeitpunkt der Prüfung und in keiner Dosierung erkennbar. Deshalb erscheint die Zugehörigkeit der Verbindungen 217 und 220 zu der Substanzklasse der Antidepressiva, die im Irwin-Screen nur schwer erkennbar ist, unwahrscheinlich.

8.1.4. Beeinflussung der Hexobarbital-Narkose-Dauer⁸⁵⁾

Tab. 14: Hexobarbital induzierte Schlafdauer in min.

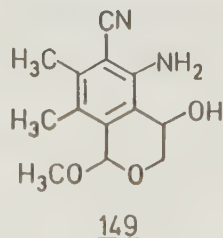
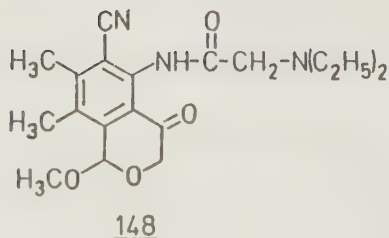
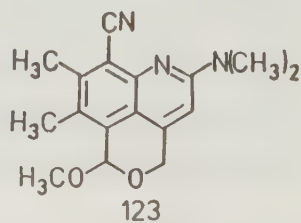
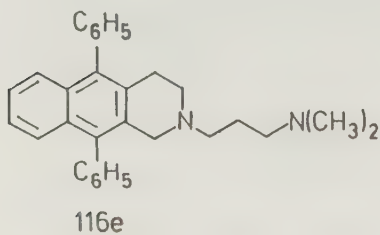
($\bar{x} \pm S.E.M.$, n = Anzahl der Tiere)

Verbindung	Dosis (mg/kg)	Schlafdauer	n	$\Delta \%$
NaCl	-	$42,0 \pm 2,3$	33	-
<u>217</u>	25	$45,3 \pm 5,0$	6	+7,9
	50	$46,3 \pm 7,5$	6	+10,0
<u>220</u>	25	$52,7 \pm 3,3$	6	+25,3
	50	$42,7 \pm 4,3$	6	+1,7
Codein PO_4	50	$63,7 \pm 11,8$	6	+51,6
Amphet. SO_4	1	$23,9 \pm 7,2$	6	-43,2

Wie die Werte in Tab. 14 erkennen lassen, beeinflussen die Verbindungen 217 und 220 die Dauer der durch Hexobarbital-Na induzierten Narkose nicht.

8.2. Untersuchung der Wirkungen von 116e, 123, 148 und 149

In einem breit angelegten Screening wurden folgende Verbindungen auf zentrale, kardiovaskuläre und antimikrobielle Wirkungen geprüft sowie ihr Einfluß auf Stoffwechsel, Immunsystem und Magen-Darm-Trakt untersucht⁺⁾.



⁺⁾ Diese Untersuchungen wurden von der Fa. Panlabs, Taiwan, durchgeführt.

Das Pyrano-chinolin 123 sowie der Aminoalkohol 149 erwiesen sich dabei als unwirksam und untoxisch.

8.2.1. Wirkungen des Tetrahydroisochinolin-Derivats 116e

Das Tetrahydroisochinolin-Derivat 116e reduziert - wie aus Tab. 15 ersichtlich - sowohl die Konzentration an Cholesterin als auch an HPL^{+) im Serum; die Wirksamkeit von 116e ist der des Lipidsenkens Bezafibrat (Cedur^R) vergleichbar.}

Tab. 15: Lipidsenkende Effekte von 116e im Vergleich zu Bezafibrat

Substanz	Dosis (mg/kg)	Reduktion der Serumkonz. (%) an	
		Cholesterin	HPL
<u>116e</u>	100	0	0
	200	24	40
	400	34	45
Bezafibrat	200	33	38

In vitro erwies sich 116e außerdem als antimikrobiell wirksam gegenüber Staph. aureus (grampositives Bakterium), E. coli, Klebsiella pneum. (gramnegative Bakterien) sowie gegenüber Trichomonas foetus (Protozoen).

+) HPL = Heparin precipitating lipoprotein: Dazu gehören die Low-density-Lipoproteine (LDL) und die Very-low-density-lipoproteine (VLDL), die zu den Risikofaktoren bei der Entstehung der Atherosklerose gerechnet werden.

8.2.2. Wirkungen des Acetanilids 148

Beim Acetanilid 148 wurde eine diuretische Aktivität festgestellt: Im Tierversuch erhöhte sich die renale Natriumausscheidung bei einer Dosierung von 20 mg/kg KG um den Faktor 2,2 (s. Tab. 16).

Tab. 16: Diuretische Aktivität von 148 im Vergleich zu Spironolacton

Verbindung	Dosis (mg/kg)	Vermehrte Na-Ausscheidung um den Faktor
<u>148</u>	10	1,8
	20	2,2
Spironolacton	20	3,6

Außerdem zeigte 148 am Carrageenin-induzierten Rattenpfotenödem antiinflammatorische Aktivität (AiA). Bei äquipotenter Dosierung wie Aspirin kam es jedoch zu weniger Magen-Darm-Irritationen (s. Tab. 17).

Tab. 17: Antiinflammatorische Aktivität (AiA) und gastrische Irritationen von 148 im Vergleich zu Aspirin

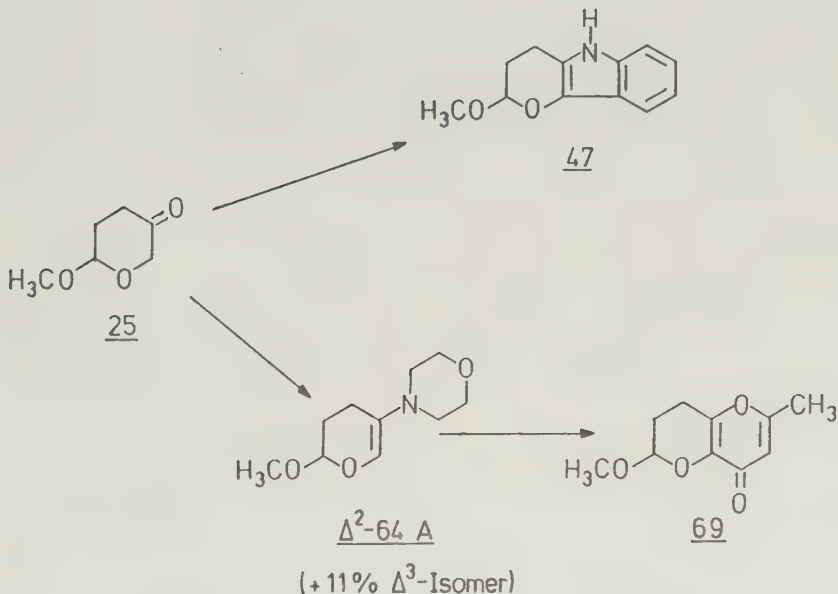
Verbindung	Dosis (mg/kg)	AiA: Verkleinerung (%) d. Rattenpfotenödems	Gastrische Irritationen ⁺)
<u>148</u>	50	19	5
	100	38	7
Aspirin	150	40	12

⁺) Bewertung der gastrischen Irritationen s. Experimenteller Teil

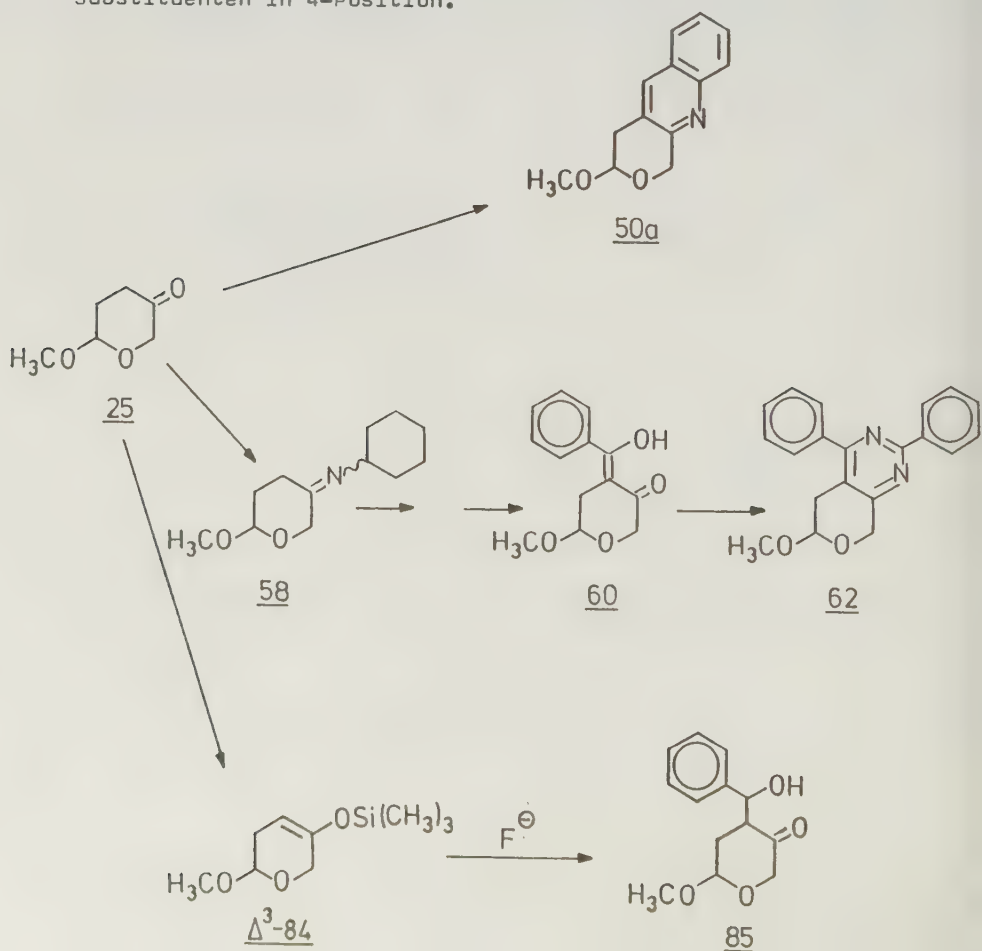
9. Zusammenfassung

Im Zusammenhang mit Struktur/Wirkungs-Untersuchungen an Oxaanalogen von ZNS-Wirkstoffen wurde die Eignung der gut zugänglichen Methoxypyranone 24 und 25 zum Einbau in di-, tri- und tetracyclische (meist heterocyclische) Moleküle geprüft.

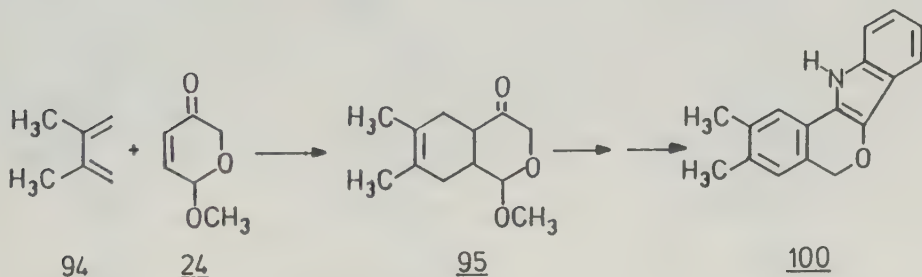
2,3-Anellierungen des hydrierten Methoxypyranons 25 ließen sich direkt z.B. mit Phenylhydrazin (Indolsynthese nach Fischer) erreichen oder über das Morpholin-Enamin 64 A, das zu 89 % das Δ^2 -Isomer enthält (z.B. durch Umsetzung von 64 A mit Diketen).



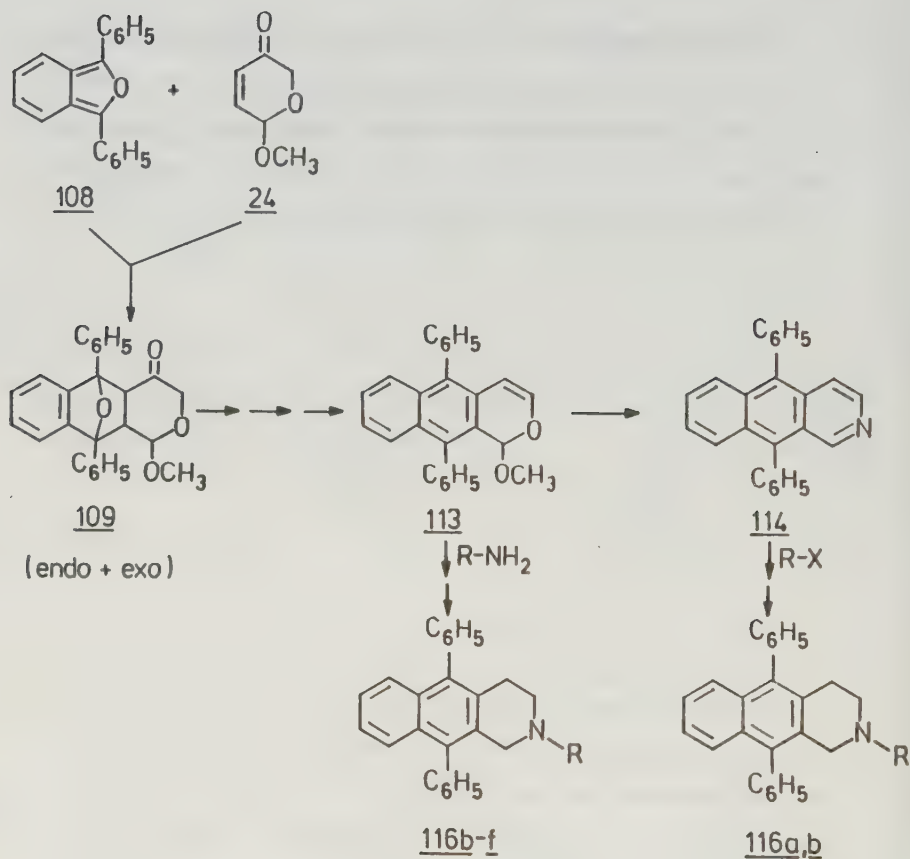
Die Friedländer Chinolinsynthese des Methoxypyranons 25 mit 2-Aminobenzaldehyd führte dagegen regioselektiv zum Pyrano[3,4-b]chinolin 50a. Durch thermodynamisch kontrollierte Deprotonierung der Schiff'schen Base 58 und nachfolgende Acylierung mit Benzoesäuremethylester entstand regioselektiv das 4-Benzoyl-pyranon 60, das mit Benzamidin zum 3,4-anellierten Pyran 62 cyclisierte. Der regioselektiv dargestellte Silylenolether Δ^3 -84 eignete sich ebenfalls zur gezielten Einführung von Substituenten in 4-Position.



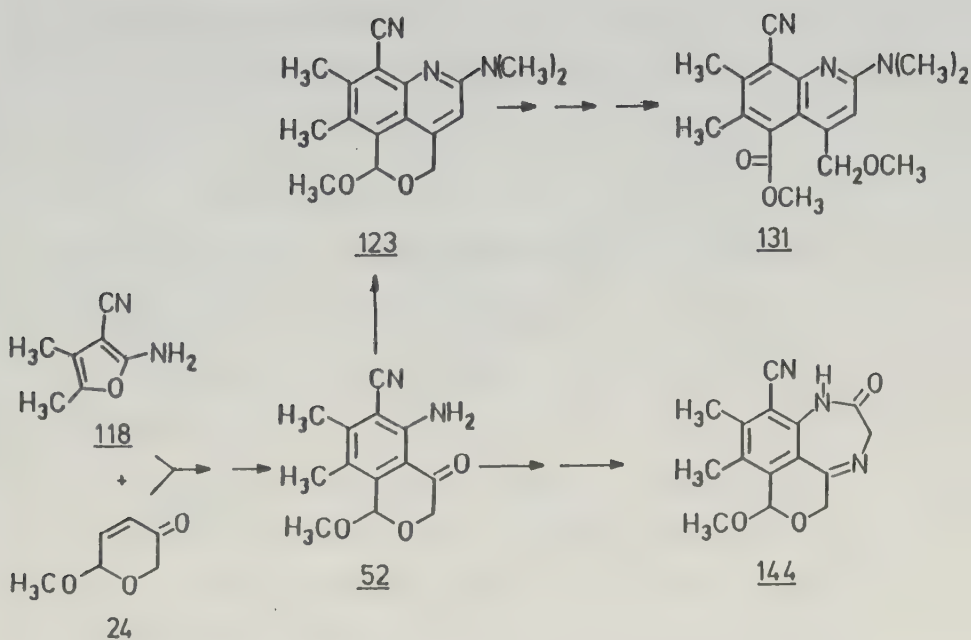
In Diels-Alder Reaktionen bestätigte sich die Reaktionsfähigkeit des Methoxypyranons 24 als Dienophil: So ließ sich mit 2,3-Dimethylbutadien das Cycloaddukt 95 gewinnen, das nach Dehydrierung (Pd/C) und Indolsynthese das angular anellierte Benzopyrano-indol 100 lieferte.



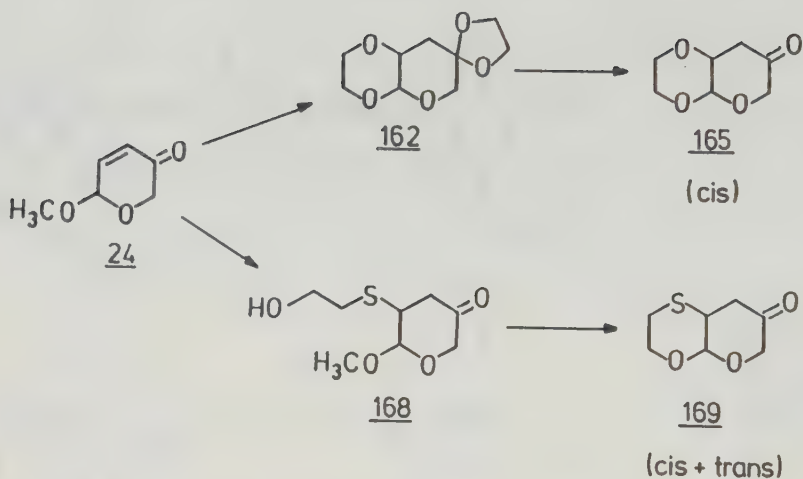
Mit 1,3-Diphenylisobenzofuran setzte sich 24 zu den beiden Diastereomeren endo 109 und exo 109 um, die sich durch Dehydratisierung, Reduktion und erneute Wasserabspaltung in das Isochromen 113 überführen ließen. Reaktion mit Ammoniumacetat / Eisessig bildete das Benz[*g*]isochinolin 114, aus dem durch N-Alkylierung und Reduktion die Tetrahydroisochinoline 116a und 116b darstellbar waren. Die Tetrahydroisochinoline 116b - f ließen sich in einem Eintopfverfahren aus dem Isochromen 113 und primären Aminen gewinnen.



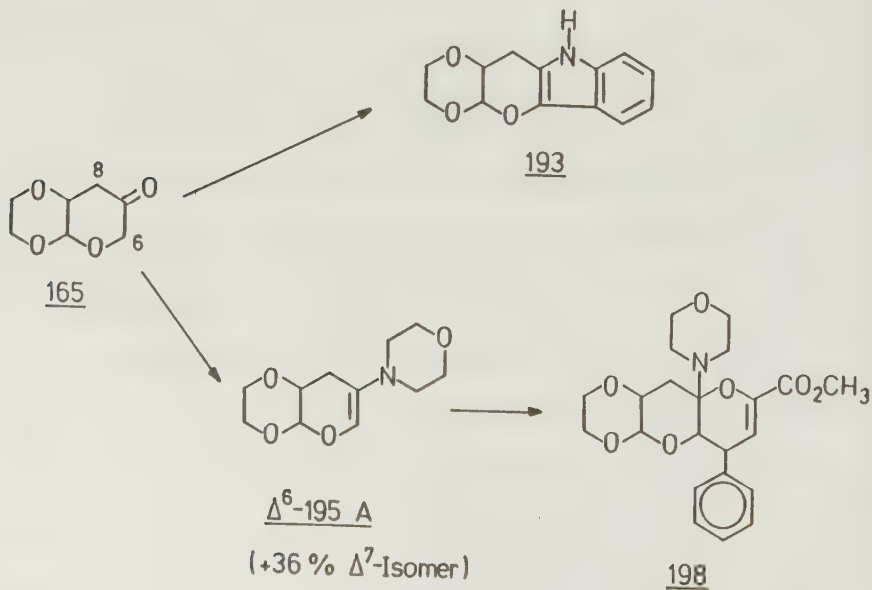
Durch Cycloaddition des Methoxypyranons 24 mit dem Aminofuran 118 und anschließende Wassereliminierung erhielt ich das Isochromanon 52, dessen 5-NH₂-Gruppe weitere Ringschlüsse ermöglichte. So entstand beispielsweise mit dem Acetamidacetal 122 das Pyrano-chinolin 123; Hydrolyse, Oxidation und methylierende Ringöffnung lieferten dann das hexasubstituierte Chinolin 131. Acylierung der Aminogruppe von 52 mit Bromacetyl bromid führte zum Bromacetanilid 141, das mit flüssigem Ammoniak zum Pyrano-benzodiazepin 144 cyclisierte.



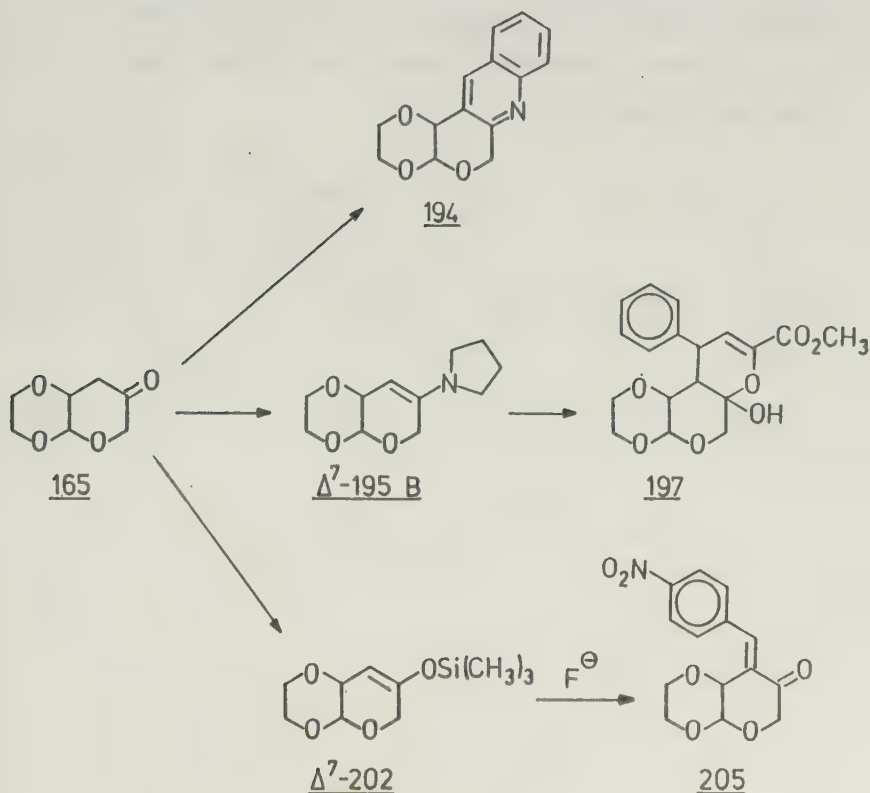
5,6-Anellierungen gelangen durch Erhitzen des Methoxypyranons 24 mit zwei Äquivalenten eines 1,2-Diols (z.B. mit 1,2-Ethandiol). Das Dioxolan 162 ließ sich dann mit Ameisensäure zum Keton 165 aufspalten. Andererseits setzte sich das Methoxypyranon 24 mit 2-Mercaptoalkoholen (z.B. mit 2-Mercaptoethanol) zum Michaeladdukt 168 um, das - mit Säure katalysiert - den Ring zum Pyrano-oxathian 169 schloß. Konfiguration und Konformation der so dargestellten 5,6-anellierten Pyrane konnten aufgeklärt werden.



Regioselektiv 6,7-anellieren ließ sich das Pyranodioxan 165 sowohl direkt mit Phenylhydrazin (Indolsynthese nach Fischer) als auch über das Morpholin-Enamin 195 A durch Cycloaddition mit Benzylidenbrenztraubensäuremethylester 65.

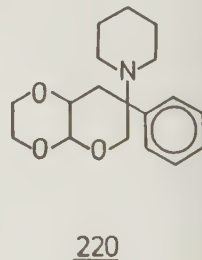
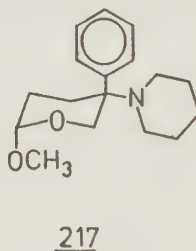
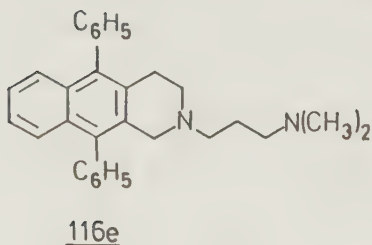


Das angular anellierte Pyran 194 wurde dagegen durch Reaktion des Pyrano-dioxans 165 mit 2-Aminobenzaldehyd nach Art einer Friedländer Chinolinsynthese erhalten. Eine 7,8-Anellierung ließ sich außerdem über das regio-selektiv zugängliche Pyrrolidin-Enamin Δ^7 -195 B durch Cycloaddition mit Benzylidenbrenztraubensäuremethylester 65 realisieren. Fluorid-Ionen katalysierte Umsetzung des regioselektiv darstellbaren Silylenolethers Δ^7 -202 mit p-Nitrobenzaldehyd führte zum 8-Aryliden-Derivat 205.



Pharmakologische Untersuchungen ergaben, daß das Tetrahydroisochinolin-Derivat 116e - ohne zentrale Wirkungen zu zeigen - die Cholesterin- und Lipoprotein-konzentration im Serum reduziert und antimikrobiell aktiv ist.

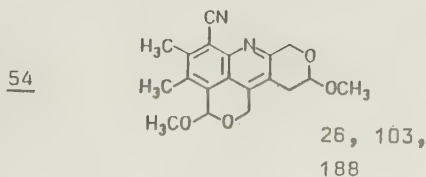
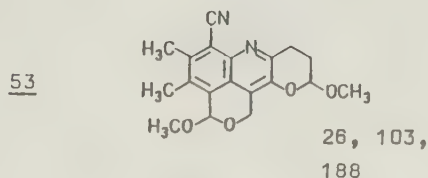
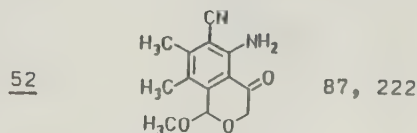
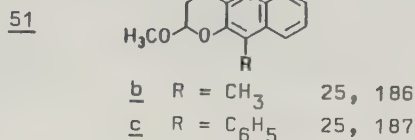
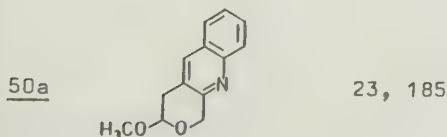
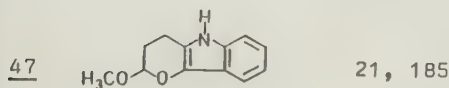
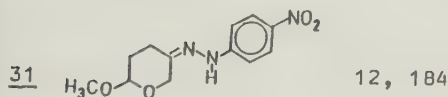
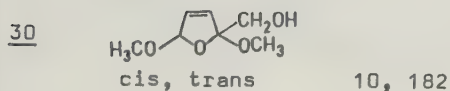
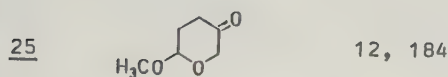
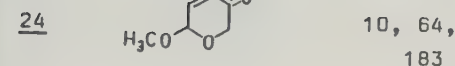
Das oxaaanaloge Phencyclidin-Derivat 217 sowie das dioxananellierte Oxaphencyclidin 220 zeigten in Tierversuchen dem Schmerzmittel Tramadol vergleichbare analgetische Eigenschaften. Im Gegensatz zur Wirkung des Tramadols wurde die Schmerzhemmung von 217 und 220 durch Naloxon nicht antagonisiert. Im Irwin-Test waren Symptome zentraler Erregung erst in sehr hohen Dosen zu beobachten.



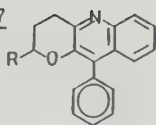
EXPERIMENTELLER TEIL

1. Formelverzeichnis

(Substanznummern fortlaufend) Die Zahlen neben den Formeln beziehen sich auf die Seiten im theoretischen und experimentellen Teil.



56, 57



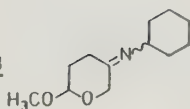
56 R = OH

29, 189

57 R = Cl

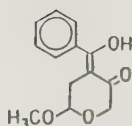
29, 190

58



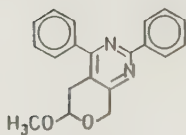
33, 191

60



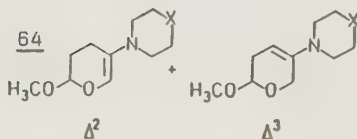
35, 192

62



36, 193

64



Δ^2

Δ^3

A X = O

38, 193

B X = -

38, 194

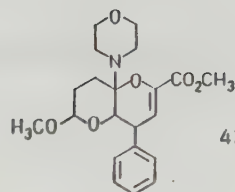
C X = CH₂

38, 195

D X = CH₂-CH₂

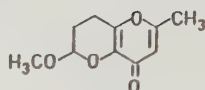
38, 195

66



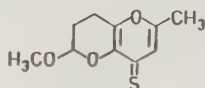
42, 196

69



45, 197

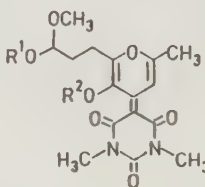
73



47, 198

76, 77,

79

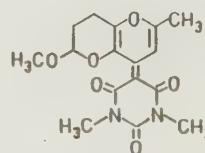


76 R¹ = Ac, R² = H 50, 198

77 R¹ = R² = Ac 50, 198

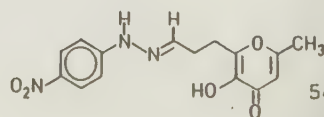
79 R¹ = CH₃, R² = H 50, 200

78



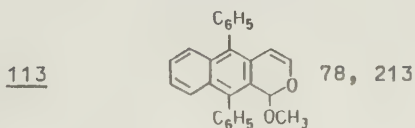
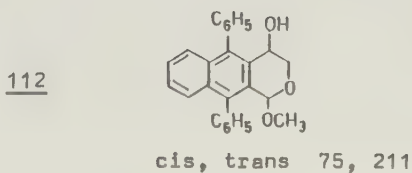
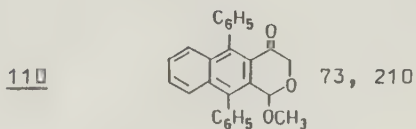
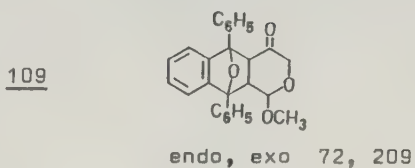
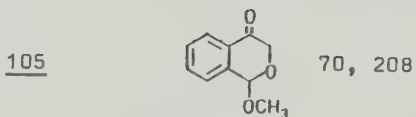
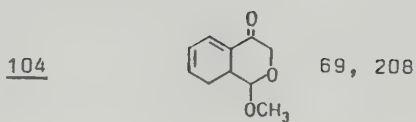
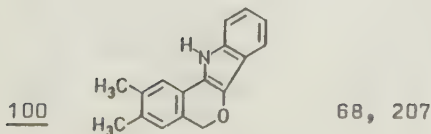
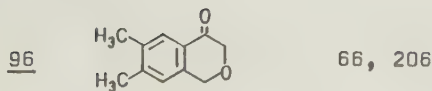
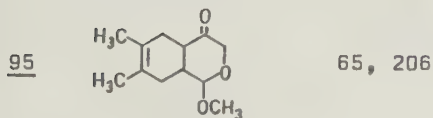
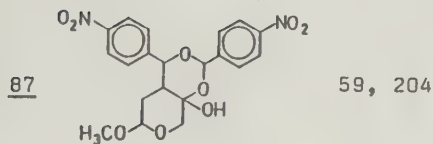
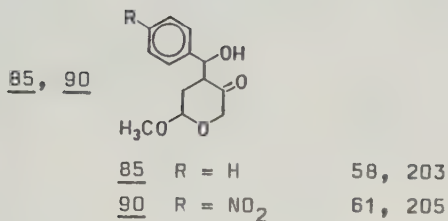
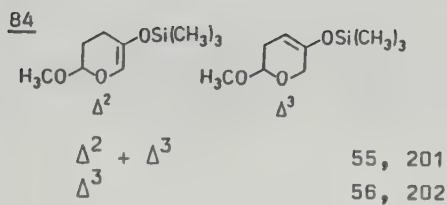
50, 198

83

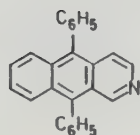


54,

201

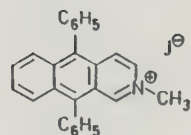


114



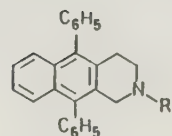
79, 213

115a



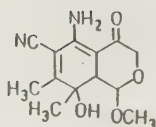
79, 214

116



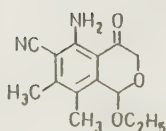
- a R = CH₃ 79, 215
b R = CH₂-C₆H₅ 79, 215
c R = (CH₂)₂-C₆H₅ 79, 216
d R = (CH₂)₂-N(CH₃)₂ 79, 217
e R = (CH₂)₃-N(CH₃)₂ 79, 162, 218
f R = CH₂-CO₂C₂H₅ 79, 219

119



A, B, C 83, 219

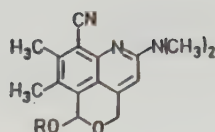
121



87, 221

123,

125



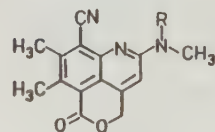
123 R = CH₃ 89, 162
223

125 R = H 91, 223

127,

128,

129

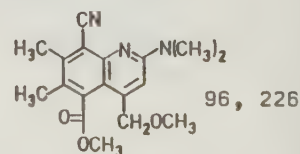


127 R = CH₃ 92, 224

128 R = H 92, 224

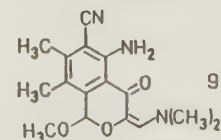
129 R = CH=O 92, 224

131



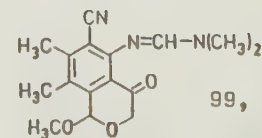
96, 226

133



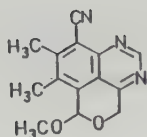
99, 227

134



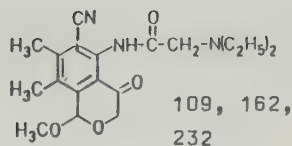
99, 228

135



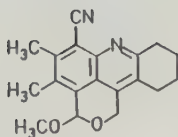
99, 228

148



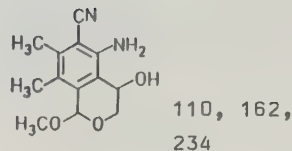
109, 162, 232

137



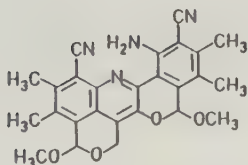
101, 229

149



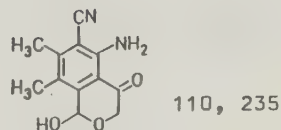
110, 162, 234

138



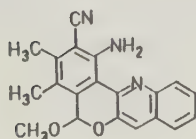
101, 229

152



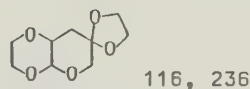
110, 235

139



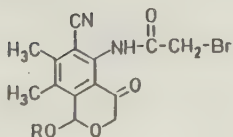
104, 230

162



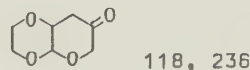
116, 236

141



105, 231

165

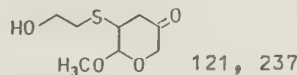


118, 236

142

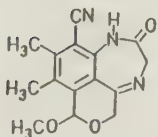
141 R = CH₃ 105, 231
142 R = C(=O)-CH₂Br 105, 232

168



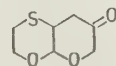
121, 237

144

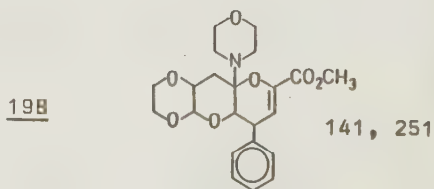
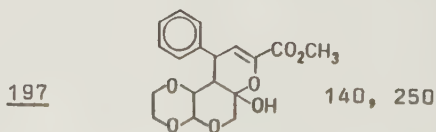
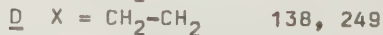
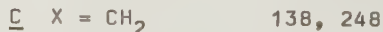
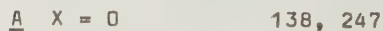
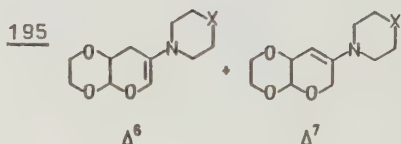
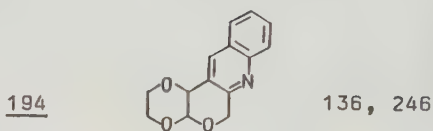
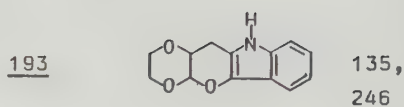
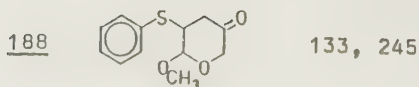
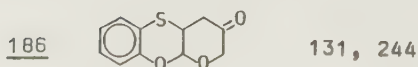
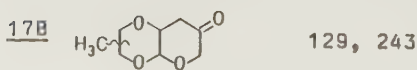
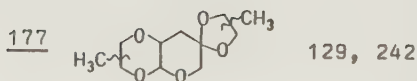
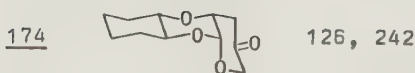
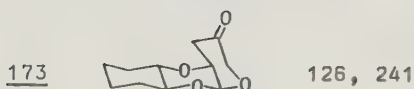
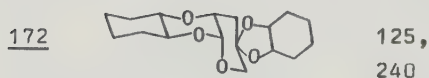
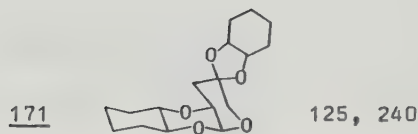


106, 158, 233

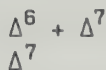
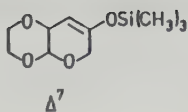
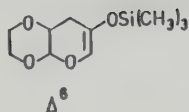
169



cis, trans 121, 238



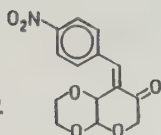
202



144, 252

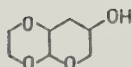
143, 252

205



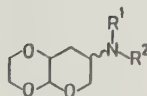
145, 253

206



148, 158,
254

208

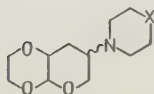


a $R^1 = CH_3, R^2 = H$ 150, 254

b $R^1 = R^2 = C_2H_5$ 150, 158,
255

c $R^1/R^2 = \text{piperidine-CH}_3$ 150, 158,
256

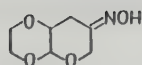
209



A $X = O$ 150, 257

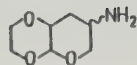
B $X = -$ 150, 257

210



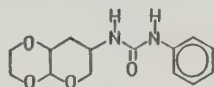
150, 258

211



150, 259

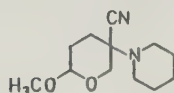
212



A, B

151, 259

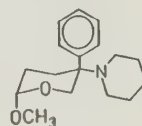
216



cis, trans

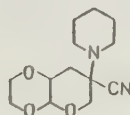
153, 260

217



153, 158,
261

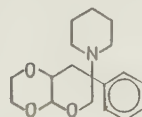
219



cis, trans

156, 263

220



cis, trans

156, 158,
264

2. Allgemeine Angaben zu den chemischen Untersuchungen

- Schmelzpunkte: Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli (Hersteller Fa. Büchi, Nr. 510); die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert.
- CHN-Analysen: CHN-Elementaranalysator Rapid (Fa. Heraeus); ein Teil der Analysen wurde von der Fa. I. Beetz, Kronach, ausgeführt.
- Massenspektren: Massenspektrometer CH 7 (Hersteller Varian).
- IR-Spektren: IR-Spektrophotometer Acculab 6 (Hersteller Beckman). Die IR-Spektren von Flüssigkeiten wurden als Film, die von Feststoffen als KBr-Preßlinge aufgenommen.
- UV-Spektren: UV-Spektrophotometer Uvikon 810 (Fa. Kontron); 1 cm Quarzküvetten.
- ¹H-NMR-Spektren: Kernresonanzspektrometer T-60 und A-60 (Hersteller Varian), Tetramethylsilan als interner Standard.
- ¹³C-NMR-Spektren: Kernresonanzspektrometer WP 80 (Hersteller Bruker), Tetramethylsilan als interner Standard.

- Lösungsmittel: Die Umsetzungen wurden - wenn nicht anders angegeben - in absoluten Lösungsmitteln durchgeführt.
- Dünnschicht- DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254
chromatographie: (Fa. Merck, Art.-Nr. 5715).
- Säulen- Füllmaterial Kieselgel 60, Korngröße
chromatographie: 0,063 - 0,200 mm (Fa. Merck, Art.-Nr. 7734). Säulendurchmesser und Füllhöhe jeweils angegeben.
- Filtration Über Die angegebene Menge Kieselgel 60
Kieselgel: (Korngröße 0,063 - 0,200 mm, Fa. Merck, Art.-Nr. 7734) wurde trocken in eine Glassäule gefüllt und mit dem angegebenen Lösungsmittel eluiert.
- Flash- Ausführung nach Lit.⁸⁸⁾.
chromatographie:
- Rotations- Chromatotron, Modell 7924T (Fa. Har-
chromatographie: rison Research); Plattenmaterial Kieselgel 60 PF 254, gipshaltig (Fa. Merck, Art.-Nr. 7749), Schichtdicke jeweils angegeben.

3. Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen

cis- und trans-2,5-Dihydro-2,5-dimethoxyfurfurylalkohol

(cis 30 und trans 30)

Bei -6 bis -8°C wurde eine Lösung aus 44 ml (0,8 mol) Brom und 350 ml Methanol zu einer Suspension aus 78,4 g (0,8 mol) Furfurylalkohol, 400 ml Methanol und 152 g Na_2CO_3 getropft. Nach Beendigung des Zutropfens wurde das Kältebad entfernt und nach 70 min. bei RT gerührt. Mit 600 ml H_2O wurde verdünnt, dann abgesaugt und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die CH_2Cl_2 -Phasen wurden über K_2CO_3 getrocknet, i. Vak. eingengt und schließlich destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₀ $100-105^{\circ}\text{C}$ (Lit.²⁰): Sdp.₁₀₋₁₂ $106-110^{\circ}\text{C}$, Ausb. 110,45 g (86,3 %).

800 mg der Diastereomerenmischung wurden am Chromatotron aufgetrennt (4 mm-Platte; LM = CH_2Cl_2 : Ethylacetat = 95 : 5; Fraktionen zu 10 ml). Zunächst wurde das trans-Isomer eluiert, anschließend das cis-Isomer.

trans 30: Farblose Flüssigkeit, Sdp.₄ 140°C , Ausb. 0,08 g (10 %).



Ber. Molmasse 160,17

Gef. Molmasse 160 (ms)

IR (Film): 3470, 2840, 1100 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.28 (t, J = 6 Hz, 1H, H/D-Tausch), 3.26 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.71 (d, J = 6 Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 6.10 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 6 Hz, 1H).

cis 30: Farblose Flüssigkeit, Sdp.₅ 190-220°C (Lit.²²):
Sdp.₁₄ 114°C), Ausb. 0,19 g (23,8 %).

C₇H₁₂O₄

Ber. Molmasse 160,17

Gef. Molmasse 160 (ms)

IR (Film): 3470, 2840, 1100 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.32 (m, 1H, H/D-Tausch), 3.33 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 6.11 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 6 Hz, 1H).

6-Methoxy-2H-pyran-3(6H)-on (24; nach Lit.¹⁹)

48 g (0,3 mol) 30 (cis/trans- Mischung) wurden mit 10 ml Methanol verdünnt und innerhalb 5 min. zu 200 ml Ameisensäure (98-100 %) getropft. Nach weiteren 10 min. wurde mit 500 ml H₂O versetzt und mit CHCl₃ ausgeschüttelt (10 mal 70 ml). Die vereinigten CHCl₃- Extrakte wurden mit 250 ml 5 proz. NaHCO₃- Lösung und 200 ml 15 proz. NaCl- Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₀ 70-76°C (Lit.¹⁸): Sdp.₂₃ 76-81°C), Ausb. 27,67 g (72,1 %).

C₆H₈O₃

Ber. Molmasse 128,13

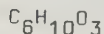
Gef. Molmasse 128 (ms)

IR (Film): 3050, 2840, 1710, 1110, 1060 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.56 (s, 3H), 4.09 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 10/3,3 Hz, 1H).

5,6-Dihydro-6-methoxy-2H-pyran-3(4H)-on (25)

12,8 g (0,1 mol) 24 wurden in 100 ml THF gelöst, mit 0,89 g Palladium / Kohle (10 %) versetzt und über Nacht mit Wasserstoff (3 atm) geschüttelt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₀ 60-67°C (Lit.^{24d}): Sdp.₁₁ 67-69°C, Ausb. 10,3 g (79,2 %).



Ber. Molmasse 130,14

Gef. Molmasse 130 (ms)

IR (Film): 2840, 1730, 1130, 1060 cm^{-1} .

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.80-2.43 (m, 2H), 2.43-2.80 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.94 (d, J = 18 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 18 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 4 Hz, 1H).

5,6-Dihydro-6-methoxy-2H-pyran-3(4H)-on-p-nitro-phenyl-hydrazon (31)

Unter Erwärmen wurden 0,46 g (3 mmol) p-Nitrophenylhydrazin in 10 ml Methanol gelöst und tropfenweise mit einer Lösung aus 0,39 g (3 mmol) 25 in 2 ml Methanol versetzt. Nach 4 h wurde abgesaugt und umkristallisiert. Zitronengelbe Kristalle (CH₃OH), Schmp. 157-158°C, Ausb. 0,59 g (74,2 %).



Ber. C 54,33 H 5,70 N 15,84 Molmasse 265,27

Gef. C 54,37 H 5,67 N 16,06 Molmasse 265 (ms)

IR (KBr): 3290, 2835, 1655, 1600, 1320, 1110 cm^{-1} .

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 1.63-2.10 (m, 2H), 2.41-2.86 (m, 2H),

3.39 (s,3H), 4.04 (d,J = 14 Hz,1H), 4.38 (d,J = 14 Hz,1H), 4.83 (t,J = 4 Hz,1H), 7.23 (d,J = 10 Hz,2H), 8.19 (d,J = 10 Hz,2H), 10.16 (s,1H, H/D-Tausch).

2,3,4,5-Tetrahydro-2-methoxypyrano[3,2-b]indol (47)

1,3 g (10 mmol) 25 wurden in 6 ml Eisessig mit 1,08 g (10 mmol) Phenylhydrazin versetzt, wobei anfangs mit kaltem Wasser gekühlt wurde. Nach 21 h bei RT wurde mit Diethylether verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeeengt und der Rückstand sc gereinigt (Säulendurchmesser = 3 cm; Füllhöhe = 19 cm; LM = CH_2Cl_2 : Ethylacetat = 9 : 1; Fraktionen zu 10 ml). Blaßgelbe Kristalle (iPr_2O), Schmp. 134,5-136°C, Ausb. 0,37 g (18,2 %).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

Ber. C 70,92 H 6,45 N 6,89 Molmasse 203,24

Gef. C 70,99 H 6,40 N 6,86 Molmasse 203 (ms)

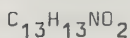
IR (KBr): 3330, 2840, 1620, 1160, 1110 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.84-2.30 (m,2H), 2.50-2.91 (m,2H), 3.51 (s,3H), 5.23 (t,J = 2,5 Hz,1H), 6.97-7.73 (m,5H, davon 1H H/D-Tausch).

3,4-Dihydro-3-methoxy-1H-pyrano[3,4-b]chinolin (50a)

Unter Stickstoff wurde eine Lösung aus 0,60 g (5 mmol) 2-Aminobenzaldehyd, 0,65 g (5 mmol) 25 und 10 ml Methanol mit 1 ml 5 proz. methanolischer KOH versetzt. Nach 18 h

wurden weitere 0,39 g (3 mmol) 25 zugefügt und noch 23 h bei RT gerührt. Es wurde mit Wasser verdünnt, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die CH_2Cl_2 -Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und schließlich i. Vak. abgedampft. Vom Rückstand wurde ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen, dann wurde am Chromatotron gereinigt (4 mm-Platte; LM = Petrolether : Ethylacetat = 8 : 2; Fraktionen zu 10 ml). Farbloses Öl, Ausb. 0,58 g (54,4 %).



Ber. C 72,54 H 6,09 N 6,51 Molmasse 215,25

Gef. C 72,58 H 6,14 N 6,42 Molmasse 215 (ms)

IR (Film): 3050, 2830, 1130, 1060 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 2.76-3.49 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 5.09 (t, J = 4 Hz, 1H), 7.29-8.22 (m, 5H).

3,4-Dihydro-2-methoxy-10-methyl-2H-pyrano[3,2-b]chinolin
(51b)

Unter N_2 wurden 0,41 g (3 mmol) 2-Aminoacetophenon und 1,0 g (7,7 mmol) 25 in 15 ml Benzol gelöst, mit 0,4 g NaH (50 proz. Dispersion) versetzt und 2,5 h rückfließend erhitzt. Dann wurde mit H_2O versetzt, die Benzolphase abgetrennt und die H_2O -Phase noch mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), i. Vak. verjagt und der Rückstand rotations-chromatographisch gereinigt. (4 mm-Platte; LM = CH_2Cl_2 : Ethylacetat = 9 : 1; Fraktionen zu 20 ml). Farbloses Öl, Ausb. 0,68 g

(97,1 %).

$C_{14}H_{15}NO_2$

Ber. C 73,34 H 6,59 N 6,11 Molmasse 229,28

Gef. C 73,26 H 6,69 N 6,06 Molmasse 229 (ms)

IR (Film): 3070, 2840, 1180, 1060 cm^{-1} .

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.98-2.41 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.00-3.34 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 5.31 (t, J = 3 Hz, 1H), 7.28-8.23 (m, 4H).

3,4-Dihydro-2-methoxy-10-phenyl-2H-pyrano[3,2-b]chinolin

(51c)

Unter N_2 wurden 0,40 g (2 mmol) 2-Aminobenzophenon, 0,78 g (6 mmol) 25, 0,48 g NaH (50 proz. Dispersion) und 12 ml Toluol 7 Tage zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wurde überschüssiges NaH durch Zugabe von H_2O zersetzt. Die H_2O -Phase wurde abgetrennt und noch dreimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Nach Trocknen (Na_2SO_4) der vereinigten organischen Extrakte wurde i. Vak. eingengt und das Produkt so isoliert (Säulendurchmesser = 2,7 cm; Füllhöhe = 20 cm; LM = CH_2Cl_2 : Ethylacetat = 7 : 3; Fraktionen zu 20 ml). Farblose Kristalle (iPr_2O), Schmp. 174-175°C, Ausb. 0,30 g (51,5 %).

$C_{19}H_{17}NO_2$

Ber. C 78,33 H 5,88 N 4,81 Molmasse 291,35

Gef. C 78,23 H 5,86 N 4,86 Molmasse 291 (ms)

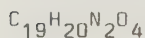
IR (KBr): 3030, 2840, 1145, 1050 cm^{-1} .

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.03-2.46 (m, 2H), 3.10-3.60 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 5.17 (t, J = 3 Hz, 1H), 7.27-7.86 (m, 8H), 8.08 (d, J = 8 Hz, 1H).

9,10-Dihydro-3,10-dimethoxy-4,5-dimethyl-1H,3H,8H-dipyrano
[3,2-b : 3,4,5-de]chinolin-6-carbonitril (53) und
10,11-Dihydro-3,10-dimethoxy-4,5-dimethyl-1H,3H,8H-
dipyrano[3,4-b : 3,4,5-de]chinolin-6-carbonitril (54)

0,74 g (3 mmol) 52 und 1,1 g (8,5 mmol) 25 wurden in 50 ml Toluol auf 100°C erwärmt und mit 0,25 g NaH (50 proz. Dispersion) versetzt. Nach 24 h wurde H₂O zugesetzt und die H₂O- Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen (Na₂SO₄) und Einengen i. Vak. wurde sc getrennt (Säulendurchmesser = 2,7 cm; Füllhöhe = 25 cm; LM = Petrolether : Ethylacetat = 7 : 3; Fraktionen zu 20 ml). Die ersten Fraktionen enthielten 53, die folgenden 54.

53: Farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 120-121°C, Ausb. 0,09 g (8,8 %).



Ber. C 67,05 H 5,92 N 8,23 Molmasse 340,38

Gef. C 67,04 H 5,98 N 8,18 Molmasse 340 (ms)

IR (KBr): 2840, 2235, 1050 cm⁻¹.

UV (CHCl₃): λ_{max}(log ε) = 247 (4,38), 314 (4,11), 332 (4,10), 347 nm (4,19).

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) = 2.03-2.43 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.10-3.46 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.82 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H).

54: Blaßgelbe Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 250-252°C (Z), Ausb. 0,04 g (3,9 %).



Ber. C 67,05 H 5,92 N 8,23 Molmasse 340,38

Gef. C 67,07 H 5,90 N 8,23 Molmasse 340 (ms)

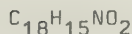
IR (KBr): 2840, 2225, 1140, 1050 cm^{-1} .

UV(CHCl₃): $\lambda_{max}(\log \epsilon) = 247 (3,79), 306(3,87), 333 \text{ nm}$
(3,83).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.40 (s,3H), 2.74 (s,3H), 2.85-
3.20 (m,2H), 3.53 (s,3H), 3.69 (s,3H), 4.86-5.33 (m,5H),
5.91 (s,1H).

3,4-Dihydro-2-hydroxy-10-phenyl-2H-pyrano[3,2-b]chinolin (56)

Eine Lösung von 0,58 g (2 mmol) 51c in 20 ml 0,1 N HCl und
10 ml THF wurde 22 h auf 80°C erhitzt. Dann wurde mit 2 ml
2 N NaOH neutralisiert, mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die orga-
nische Schicht über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. abgedampft.
Farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 184,5°C, Ausb. 0,37 g
(66,8 %).



Ber. C 77,96 H 5,45 N 5,05 Molmasse 277,32

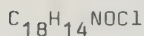
Gef. C 78,10 H 5,45 N 4,91 Molmasse 277 (ms)

IR (KBr): 3060, 1145, 1060 cm^{-1} .

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 1.91-2.36 (m,2H), 3.21 (t, J =
4,5 Hz, 2H), 3.42 (s-breit,1H, H/D-Tausch), 5.57-5.82 (m,1H),
7.24-7.81 (m,8H), 7.92-8.19 (m,1H).

2-Chlor-3,4-dihydro-10-phenyl-2H-pyrano[3,2-b]chinolin (57)

Unter N_2 wurden 0,56 g (2,02 mmol) 56, 1,1 ml Triethylamin und 10 ml CH_2Cl_2 auf $-11^\circ C$ abgekühlt und dann tropfenweise mit 0,28 g (2,42 mmol) Methansulfonsäurechlorid in 5 ml CH_2Cl_2 versetzt. Nach 8 h bei $-11^\circ C$ wurde das Eis/Kochsalz-Bad entfernt und über Nacht bei RT gerührt. Es wurde mit 5 ml 1 N NaOH und mit 5 ml H_2O gewaschen, die CH_2Cl_2 -Schicht getrocknet (Na_2SO_4) und einrotiert. Farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. $120^\circ C$ (Z), Ausb. 0,24 g (40,7 %).



Ber. C 73,09 H 4,77 N 4,74 Molmasse 295,77

Gef. C 71,84 H 5,17 N 4,55 Molmasse 297/295 (ms)

IR (KBr): 3040, 1145, 1120 cm^{-1} .

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.32-2.77 (m, 2H), 3.23-3.59 (m, 2H), 6.57 (t, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 7.26-7.90 (m, 8H), 8.04-8.29 (m, 1H).

N-Cyclohexyl-5,6-dihydro-6-methoxy-2H-pyran-3(4H)-imin (58)

Unter N₂ wurden 2,60 g (20 mmol) 25, 2,18 g (2,2 mmol) frisch destilliertes Cyclohexylamin und 4 g Molekularsieb 4 A in 10 ml Benzol gelöst. Der Ansatz wurde 70 h bei RT gehalten, wobei die auftretende Trübung (H₂O) durch gelegentliches Schütteln beseitigt wurde. Dann wurde filtriert und fraktioniert destilliert. Farbloses Öl, Sdp._{0,02} 76-80°C, Ausb. 2,74 g (64,9 %).



Ber. C 68,21 H 10,02 N 6,63 Molmasse 211,30

Gef. C 68,03 H 10,06 N 6,80 Molmasse 211 (ms)

IR (Film): 2860, 1670, 1060 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.88-2.32 (m, 12H), 2.32-2.80 (m, 2H), 3.04-3.57 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 4.07 (s) und 4.21 (d, J = 9 Hz) und 4.47 (d, J = 9 Hz) (zusammen 2H), 4.85 (t, J = 4 Hz) und 4.93 (t, J = 4 Hz) (zusammen 1H).

5,6-Dihydro-4-(1-hydroxybenzyliden)-6-methoxy-2H-pyran-3(4H)-
on (60)

Unter N_2 wurden 1,10 g (10,9 mmol) Diisopropylamin in 20 ml THF gelöst und bei $-10^{\circ}C$ mit 6,25 ml (10 mmol) *n*-Butyllithium (1,6 molare Lösung in *n*-Hexan) versetzt (LDA- Lösung). Dann wurde auf $-20^{\circ}C$ abgekühlt und langsam 2,32 g (11 mmol) 58 zugespritzt. Nach 1 h wurde die Temperatur auf $-78^{\circ}C$ abgesenkt und zügig 1,36 g (10 mmol) Benzoesäuremethylester zugetropft. Die Reaktionslösung wurde noch 2 h bei $-78^{\circ}C$ und 2 h bei $0^{\circ}C$ gehalten. Dann wurden 40 ml Pentan und 20 ml 2N Salzsäure zugesetzt und über Nacht kräftig gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die H_2O -Phase noch mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert. Es wurde über Na_2SO_4 getrocknet, einrotiert und am Chromatotron gereinigt. (4 mm-Platte; LM = Petrolether : Ethylacetat = 95 : 5; Fraktionen zu 10 ml). Fraktionen 4-7 wurden vereinigt, i. Vak. eingeeengt und schließlich am Kugelrohr destilliert. Farbloses Öl, Sdp._{0,03} $200^{\circ}C$, Ausb. 0,55 g (23,5 %).

$C_{13}H_{14}O_4$

Ber. C 66,66 H 6,02 Molmasse 234,25

Gef. C 66,54 H 6,13 Molmasse 234 (ms)

IR (Film): 2840, 1610, 1150, 1065 cm^{-1} .

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.59 (dd, $J = 16/3,5$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 16/3,5$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 4.87 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7.30-7.81 (m, 5H), 16.47 (s-breit, 1H, H/D-Tausch).

5,8-Dihydro-6-methoxy-2,4-diphenyl-6H-pyrano[3,4-d]pyrimidin
(62)

0,44 g (1,88 mmol) 60 und 0,27 g (2,25 mmol) Benzamidin wurden in 15 ml Toluol zum Rückfluß erhitzt. Nach 2 h wurde einrotiert und über eine Kieselgelsäule filtriert (10 g Kieselgel; LM = CH_2Cl_2 : Ethylacetat = 9 : 1). Das Eluat wurde i. Vak. eingengt, der Rückstand durch Zugabe von iPr_2O zur Kristallisation gebracht und schließlich aus iPr_2O umkristallisiert. Farblose Kristalle (iPr_2O), Schmp. $139-140^\circ\text{C}$, Ausb. 0,29 g (48,5 %).



Ber. C 75,45 H 5,70 N 8,80 Molmasse 318,37

Gef. C 75,44 H 5,81 N 8,71 Molmasse 318 (ms)

IR (KBr): 3060, 2840, 1110, 1080 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.91 (dd, $J = 18/3,5$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 18/3,5$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 5.08 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7.43-8.06 (m, 8H), 8.23-8.67 (m, 2H).

N-(3,4-Dihydro-2-methoxy-2H-pyran-5-yl)-morpholin (Δ^2 -64 A)
im Gemisch mit N-(5,6-Dihydro-6-methoxy-2H-pyran-3-yl)-
morpholin (Δ^3 -64 A)

Unter N_2 wurden 2,6 g (20 mmol) 25, 2,0 g (23 mmol) Morpholin und 40 ml Benzol am Wasserabscheider erhitzt. Nach 3 h wurde i. Vak. fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0,01} $72,5-76^\circ\text{C}$, Ausb. 3,45 g (86,6 %).



Ber. C 60,28 H 8,60 N 7,03 Molmasse 199,25

Gef. C 60,19 H 8,52 N 7,20 Molmasse 199 (ms)

IR (Film): 2850, 1650, 1120, 1095 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.66–2.39 (m, 4x0.89H+2x0.11H),
2.54–2.93 (m, 4x0.89H+4x0.11H), 3.46 (s, 3x0.89H+3x0.11H),
3.61–3.90 (m, 4x0.89H+4x0.11H), 4.15 (m, 2x0.11H, Δ^3 -Isomer),
4.66 (m, 0.11H, Δ^3 -Isomer), 4.84 (t, J = 3 Hz, 0.89H+0.11H),
5.88 (s-breit, 0.89H, Δ^2 -Isomer).

N-(3,4-Dihydro-2-methoxy-2H-pyran-5-yl)-pyrrolidin (Δ^2 -64 B)
im Gemisch mit N-(5,6-Dihydro-6-methoxy-2H-pyran-3-yl)-pyrro-
lidin (Δ^3 -64 B)

Unter N_2 wurden 5,2 g (40 mmol) 25, 3,26 g (46 mmol) Pyrrolidin und 55 ml Benzol am Wasserabscheider erhitzt. Nach 4 h wurde i. Vak. fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0,02} 63–65°C, Ausb. 5,67 g (77,5 %).

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$

Ber. C 65,54 H 9,35 N 7,64 Molmasse 183,25

Gef. C 65,71 H 9,23 N 7,47 Molmasse 183 (ms)

IR (Film): 2830, 1650, 1130, 1090, 1060 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.67–2.13 (m, 6x0.53H+4x0.47H),
2.13–2.54 (m, 2x0.53H+2x0.47H), 2.67–3.23 (m, 4x0.53H+4x0.47H),
3.46 (s, 3x0.53H), 3.51 (s, 3x0.47H), 4.06–4.36 (m, 3x0.47H,
davon bei 4.16 ppm t, J = 4 Hz, 0.47H, Δ^3 -Isomer), 4.65–4.92
(m, 0.53H+0.47H), 4.75 (s-breit, 0.53H, Δ^2 -Isomer).

N-(3,4-Dihydro-2-methoxy-2H-pyran-5-yl)-piperidin (Δ^2 -64 C)
im Gemisch mit N-(5,6-Dihydro-6-methoxy-2H-pyran-3-yl)-
piperidin (Δ^3 -64 C)

Unter N_2 wurden 2,6 g (20 mmol) 25, 2,0 g (23 mmol) Piperidin und 55 ml Benzol am Wasserabscheider erhitzt. Nach 3 h wurde i. Vak. fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0,01} 56-58°C, Ausb. 3,05 g (77,4 %).

$C_{11}H_{19}NO_2$

Ber. C 66,97 H 9,71 N 7,10 Molmasse 197,28

Gef. C 66,98 H 9,55 N 7,25 Molmasse 197 (ms)

IR (Film): 2850, 1650, 1130, 1095, 1060 cm^{-1} .

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.34-2.41 (m, 10x0.86H+8x0.14H), 2.53-2.93 (m, 4x0.86H+4x0.14H), 3.44 (s, 3x0.86H+3x0.14H), 4.18 (m, 2x0.14H, Δ^3 -Isomer), 4.63 (m, 0.14H, Δ^3 -Isomer), 4.83 (t, J = 2.5 Hz, 0.86H+0.14H), 5.90 (s-breit, 0.86H, Δ^2 -Isomer).

N-(3,4-Dihydro-2-methoxy-2H-pyran-5-yl)-azepan (Δ^2 -64 D)
im Gemisch mit N-(5,6-Dihydro-6-methoxy-2H-pyran-3-yl)-
azepan (Δ^3 -64 D)

Unter N_2 wurden 2,6 g (20 mmol) 25, 2,28 g (23 mmol) Azepan und 55 ml Benzol am Wasserabscheider erhitzt. Nach 3 h wurde i. Vak. fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0,04} 76-80°C, Ausb. 3,14 g (74,4 %).

$C_{12}H_{21}NO_2$

Ber. C 68,21 H 10,02 N 6,63 Molmasse 211,30

Gef. C 68,11 H 9,87 N 6,89 Molmasse 211 (ms)

IR (Film): 2860, 1640, 1090, 1065 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.37-2.60 (m, $12 \times 0.51\text{H} + 10 \times 0.49\text{H}$), 2.80-3.25 (m, $4 \times 0.51\text{H} + 4 \times 0.49\text{H}$), 3.44 (s, $3 \times 0.51\text{H}$), 3.47 (s, $3 \times 0.49\text{H}$), 4.07-4.34 (m, $3 \times 0.49\text{H}$, Δ^3 -Isomer), 4.71 (t, $J = 4 \text{ Hz}$) und 4.78 (t, $J = 3 \text{ Hz}$) (zusammen 1H), 5.78 (s-breit, 0.51H , Δ^2 -Isomer).

Methyl-4,4a,6,7,8,8a-hexahydro-6-methoxy-8a-morpholino-4-phenyl-pyrano[3,2-b]pyran-2-carboxylat (66)

0,95 g (5 mmol) Benzylidenbrenztraubensäuremethylester wurden unter N_2 in 13 ml Methanol suspendiert, auf -15°C abgekühlt und langsam mit 1,5 g (7,5 mmol) 64 A - gelöst in 13 ml Methanol - versetzt. Nach 20 h bei tiefer Temperatur wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und aus iPr_2O umkristallisiert. Farblose Kristalle (iPr_2O), Schmp. $144-145^\circ\text{C}$, Ausb. 1,06 g (54,4 %).

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_6$

Ber. C 64,77 H 6,99 N 3,60 Molmasse 389,45

Gef. C 64,72 H 7,00 N 3,78 Molmasse 389 (ms)

IR (KBr): 2850, 1730, 1655, 1120 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.51-2.25 (m, 6H), 2.31-2.88 (m, 2H), 2.95-3.28 (m, 4H), 3.44-3.63 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.45 (s-breit, 1H), 4.78 (s-breit, 1H), 6.58 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (s, 5H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 19.1 (t), 26.4 (t), 42.9 (d), 45.6 (t), 51.8 (q), 54.6 (q), 65.7 (t), 67.6 (d), 86.9 (s), 98.1 (d), 111.6 (d), 126.2, 128.0, 128.4, 140.5 (s), 140.6 (s), 162.8 (s).

7,8-Dihydro-6-methoxy-2-methyl-pyrano[3,2-b]pyran-4(6H)-on
(69)

Unter N_2 wurden 1,4 g (16,7 mmol) Diketen zu einer siedenden Lösung aus 1,4 g (7 mmol) 64 A in 2 ml Benzol getropft. Nach 5 h bei 70°C wurde über Nacht bei RT gerührt, dann einrotiert und im Hochvakuum destilliert. Das Destillat ($\text{Sdp.}_{0,03}$ 90 - 122°C) wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen, zweimal mit 4 ml 2N NaOH gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und schließlich i. Vak. eingeengt. Erwärmen mit Cyclohexan lieferte einen Feststoff, der sich aus $i\text{Pr}_2\text{O}$ umkristallisieren ließ. Farblose Nadeln ($i\text{Pr}_2\text{O}$), Schmp. 132 - 133°C , Ausb. 0,13 g (9,4 %).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$

Ber. C 61,22 H 6,16 Molmasse 196,20

Gef. C 61,33 H 6,11 Molmasse 196 (ms)

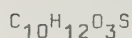
IR (KBr): 2850, 1655, 1620, 1600, 1115, 1055 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 266 nm (3,87).

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1.77-2.42 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.47-3.06 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 5.18 (t, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 6.12 (s, 1H).

7,8-Dihydro-6-methoxy-2-methyl-pyrano[3,2-b]pyran-4(6H)-thion (73)

Unter N₂ wurden 0,39 g (2 mmol) 69 in 10 ml Dimethoxyethan gelöst und mit 0,43 g (1,07 mmol) Lawesson-Reagenz versetzt. Nach 1 h wurde mit 25 ml H₂O verdünnt und viermal mit CHCl₃ extrahiert. Die CHCl₃-Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, einrotiert und der Rückstand über eine Kieselgel / Al₂O₃-Säule filtriert (17 g Kieselgel + 17 g basisches Al₂O₃; LM = CHCl₃). Gelb-orange Kristalle (iPr₂O), Schmp. 133-134°C, Ausb. 0,32 g (76,2 %).



Ber. C 56,59 H 5,70 S 15,10 Molmasse 212,26

Gef. C 56,68 H 5,70 S 15,17 Molmasse 212 (ms)

IR (KBr): 2840, 1640, 1565, 1060 cm⁻¹.

UV (CHCl₃): λ_{max} (log ε) = 282 (3,89), 358 nm (4,34).

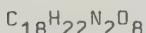
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.88-2.48 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.56-3.03 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 5.39 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H).

{1-Methoxy-3-[4-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-1,3-diazinan-5-yliden)-3-hydroxy-6-methyl-4H-pyran-2-yl]propyl}acetat (76) und [2-(3-Acetoxy-3-methoxypropyl)-4-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-1,3-diazinan-5-yliden)-6-methyl-4H-pyran-3-yl]acetat (77) und 1,3-Dimethyl-5-(4,6,7,8-tetrahydro-6-methoxy-2-methyl-pyrano[3,2-b]pyran-4-yliden)-1,3-diazinan-2,4,6-trion (78)

0,35 g (1,8 mmol) 69 und 0,29 g (1,86 mmol) 1,3-Dimethyl-

barbitursäure wurden in 2 ml Acetanhydrid auf 110°C erhitzt. Nach 1 h wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum abgezogen und der Rückstand rotations-chromatographisch aufgetrennt (2 mm- Platte; LM = CH₂Cl₂ : CH₃OH = 100 : 1; Fraktionen zu 10 ml). Zunächst wurde 76, dann 77 und schließlich 78 eluiert.

76: Oranges Öl, Ausb. 0,09 g (12,8 %).



Ber. C 54,82 H 5,62 N 7,10 Molmasse 394,38

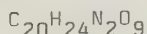
Gef. C 55,15 H 5,94 N 6,45 Molmasse 394 (ms)

IR (Film): 3520, 1735, 1705, 1655, 1640, 1130 cm⁻¹.

UV (CHCl₃): λ_{max}(log ε) = 247 (4,23), 321 (3,81), 432 nm (4,28).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.85-2.43 (m,2H), 2.10 (s,3H), 2.57 (s,3H), 3.15 (t,J = 7 Hz,2H), 3.41 (s,6H), 3.45 (s,3H), 5.86 (t,J = 5 Hz,1H), 8.50 (s,1H), 11.68 (s,1H, H/D-Tausch).

77: Gelborange Kristalle (iPr₂O), Schmp. 125,5-126°C, Ausb. 0,11 g (14,1 %).



Ber. C 55,04 H 5,54 N 6,42 Molmasse 436,42

Gef. C 55,11 H 5,73 N 6,19 Molmasse 436 (ms)

IR (KBr): 1780, 1740, 1715, 1660, 1650, 1180, 1130 cm⁻¹.

UV (CHCl₃): λ_{max}(log ε) = 243 (4,02), 282 (3,90), 425 nm (4,28).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.97-2.33 (m,2H), 2.10 (s,3H), 2.26 (s,3H), 2.51 (s,3H), 2.83 (t,J = 7 Hz,2H), 3.36 (s,6H), 3.43 (s,3H), 5.81 (t,J = 5 Hz,1H), 8.49 (s,1H).

78: Gelborange Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 182-183°C, Ausb. 0,09 g (15,0 %).

$C_{16}H_{18}N_2O_6$

Ber. C 57,48 H 5,43 N 8,38 Molmasse 334,33

Gef. C 57,50 H 5,42 N 8,42 Molmasse 334 (ms)

IR (KBr): 2840, 1700, 1650, 1630, 1205, 1185 cm^{-1} .

UV ($CHCl_3$): $\lambda_{max}(\log \epsilon) = 244 (4,03), 307 (3,84), 438 \text{ nm} (4,32)$.

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.03-2.37 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.70-3.06 (m, 2H), 3.38 (s, 6H), 3.53 (s, 3H), 5.27 (t, J = 3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H).

5-[2-(3,3-Dimethoxypropyl)-3-hydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-yliden]-1,3-dimethyl-1,3-diazinan-2,4,6-trion (79)

Eine Lösung aus 0,39 g (2 mmol) 69 und 0,34 g (2,2 mmol) 1,3-Dimethylbarbitursäure in 3 ml Acetanhydrid wurde 75 min. auf 130°C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum abdestilliert und der Rückstand mit 15 ml Methanol rückfließend erhitzt (1,5 h). Dann wurde i. Vak. eingeengt und chromatographisch gereinigt (Chromatotron; 2 mm- Platte; $LM = CH_2Cl_2 : CH_3OH = 100 : 2$; Fraktionen zu 10 ml). Gelbe Kristalle (iPr_2O), Schmp. 138,5-140°C, Ausb. 0,105 g (14,4 %).

$C_{17}H_{22}N_2O_7$

Ber. C 55,73 H 6,05 N 7,65 Molmasse 366,37

Gef. C 55,69 H 6,03 N 7,78 Molmasse 366 (ms)

IR (KBr): 2840, 1720, 1650, 1625, 1130, 1065 cm^{-1} .

UV ($CHCl_3$): $\lambda_{max}(\log \epsilon) = 248 (4,20), 323 (3,83), 430 \text{ nm} (4,22)$.

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.86-2.37 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.10 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.43 (s, 6H), 4.49 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 11.68 (s, 1H, H/D-Tausch).

3-(3-Hydroxy-6-methyl-4-oxo-4H-pyran-2-yl)-propanal-p-nitrophenylhydrazon (83)

0,2 g (1 mmol) 69 wurden in 20 ml 0,5 N HCl 20 h rückfließend erhitzt. Anschließend wurde mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die CH_2Cl_2 -Phasen über K_2CO_3 getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde in 15 ml Methanol gelöst und mit 0,15 g (1 mmol) p-Nitrophenylhydrazin in 4 ml Methanol versetzt. Nach 1 h wurde der Ansatz auf die Hälfte eingeeengt und ins Eisfach gestellt. Orange Kristalle (CH_3OH), Schmp. $176-177,5^\circ\text{C}$ (Z), Ausb. 0,13 g (41,0 %).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$

Ber. C 56,78 H 4,76 N 13,24 Molmasse 317,30

Gef. C 56,86 H 4,84 N 13,08 Molmasse 317 (ms)

IR (KBr): 3400, 3230, 1675, 1620, 1605, 1310, 1115 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 2.26 (s, 3H), 2.65-3.09 (m, 4H), 3.14-3.66 (m, 2H, H/D-Tausch), 6.23 (s, 1H), 7.02 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9 Hz, 2H).

5,6-Dihydro-6-methoxy-3-trimethylsilyloxy-2H-pyran (Δ^3 -84)
im Gemisch mit 3,4-Dihydro-2-methoxy-5-trimethylsilyloxy-
2H-pyran (Δ^2 -84)

Unter N_2 wurden 1,30 g (10 mmol) 25, 3,34 ml (25 mmol) Chlortrimethylsilan und 3,82 ml (27,5 mmol) Triethylamin in 10 ml Dimethylformamid zum Rückfluß erhitzt (45 h). Anschließend wurden die Reaktionsprodukte mit Pentan extrahiert (5x), die vereinigten Pentanphasen zweimal mit H_2O

gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und schließlich i. Vak. fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._5 $90-93^\circ\text{C}$, Ausb. 1,39 g (68,8 %).

An Hand der Olefinprotonensignale im ^1H -NMR-Spektrum wurde eine Isomerenverteilung $\Delta^2 : \Delta^3 = 48 : 52$ bestimmt:

δ (ppm) = 4.68-5.04 (m, 1.52H, Olefinproton des Δ^3 -Isomeren + acetalische Protonen beider Isomere), 6.24 (m, 0.48H, Δ^2 -Isomer).

5,6-Dihydro-6-methoxy-3-trimethylsilyloxy-2H-pyran (Δ^3 -84)

Unter N_2 wurden 9,10 g (70 mmol) 25, 23,5 ml (175 mmol) Chlortrimethylsilan und 26,8 ml (192,5 mmol) Triethylamin in 50 ml THF rückfließend erhitzt. Nach 50 h wurden die leicht flüchtigen Bestandteile (THF, Chlortrimethylsilan, Triethylamin) i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit 100 ml Pentan versetzt, abgeschiedenes Triethylaminhydrochlorid abgesaugt und das Filtrat i. Vak. fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._5 $83-88^\circ\text{C}$, Ausb. 11,42 g (80,8 %).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Si}$

Ber. C 53,43 H 8,97 Molmasse 202,32

Gef. C 53,59 H 8,81 Molmasse 202 (ms)

IR (Film): 2840, 1685, 1210, 1060 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 0.23 (s, 9H), 2.13-2.50 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.87-4.10 (m, 2H), 4.67-5.00 (m, 2H).

5,6-Dihydro-4-(1-hydroxybenzyl)-6-methoxy-2H-pyran-3(4H)-
on (85)

Unter N_2 wurden 0,24 g (0,9 mmol) wasserfreies (!) Tetrabutylammonium-fluorid in 16 ml THF gelöst und auf $-50^{\circ}C$ abgekühlt. Durch ein Septum wurden 0,58 g (5,5 mmol) Benzaldehyd und 1,01 g (5 mmol) Δ^3 -84 parallel aus zwei Spritzen zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch weitere 3 h bei -40 bis $-50^{\circ}C$ gerührt. Dann wurde mit 60 ml Pentan verdünnt, zweimal mit H_2O gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde anschließend in einer Mischung aus 2 ml 1N HCl und 18 ml Methanol gelöst. Nach 10 min. bei RT wurde mit H_2O verdünnt, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die organischen Extrakte getrocknet (Na_2SO_4) und einrotiert. Farblose Kristalle (Et_2O), Schmp. $120-122^{\circ}C$, Ausb. 0,09 g (7,6 %).

$C_{13}H_{16}O_4$

Ber. C 66,09 H 6,83 Molmasse 236,27

Gef. C 66,33 H 6,59 Molmasse 236 (ms)

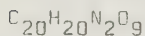
IR (KBr): 3500, 2840, 1715, 1070 cm^{-1} .

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.76 (ddd, $J = 14/7/2$ Hz, 1H), 2.29 (ddd, $J = 14/12/3$ Hz, 1H), 2.74 (d-breit, $J = 3,5$ Hz, 1H, H/D-Tausch), 3.09 (ddd, $J = 12/7/2$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.96 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J = 3/2$ Hz, 1H), 5.69 (m, 1H; nach D_2O -Zugabe: d, $J = 2$ Hz), 7.45 (s, 5H).

Perhydro-6-methoxy-2,4-bis(p-nitrophenyl)pyrano[3,4-d]-[1,3]
dioxin-8a-ol (87)

Unter N_2 wurden 0,166 g (0,63 mmol) wasserfreies (!) Tetra-
butylammonium-fluorid in 22 ml THF gelöst, auf $-78^\circ C$ abge-
kühlt und zügig mit 1,01 g (5 mmol) Δ^3-84 und 0,83 g (5,5
mmol) p-Nitrobenzaldehyd -gelöst in 5 ml THF- versetzt.

Nach 6 h bei $-78^\circ C$ wurde das Kältebad entfernt und noch 1,5
h bei $0^\circ C$ gerührt. Anschließend wurde mit 10 ml 1N HCl hydro-
lysiert und nach 5 min. mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die CH_2Cl_2 -
Extrakte wurden getrocknet, i. Vak. eingengt und der Rück-
stand mit Ethylacetat zur Kristallisation gebracht. Für die
analytischen Daten wurde noch einmal aus Ethylacetat umkris-
tallisiert. Farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 156,5-
157 $^\circ C$, Ausb. 0,36 g (30,3 %).



Ber. C 55,56 H 4,66 N 6,48 Molmasse 432,39

Gef. C 55,52 H 4,77 N 6,40 Molmasse 432 (ms)

IR (KBr): 3480, 2840, 1610, 1520, 1350, 1080 cm^{-1} .

^1H -NMR (d_5 -Pyridin): δ (ppm) = 0.94-1.46 (m, 1H), 2.35 (ddd, J =
13/12/3 Hz, 1H), 2.84 (ddd, J = 13/3/3 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 4.17
(s, 2H), 5.02 (s-breit, 1H), 6.23 (d, J = 1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H),
7.80 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 9 Hz, 2H),
8.46 (d, J = 9 Hz, 2H), 9.13 (s-breit, 1H, H/D-Tausch).

5,6-Dihydro-4-(1-hydroxy-4'-nitrobenzyl)-6-methoxy-2H-pyran-3(4H)-on (90)

1,19 g (2,75 mmol) 87, 20 ml Methanol, 1 ml 2 N HCl und 5 ml Dioxan wurden 3 h rückfließend erhitzt. Dann wurde mit H_2O verdünnt, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die CH_2Cl_2 -Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und bis zur bleibenden Trübung mit iPr_2O versetzt. Farblose Kristalle (Ethylacetat / iPr_2O), Schmp. 67-70°C, Ausb. 0,16 g (20,8 %).

$C_{13}H_{15}NO_6$

Ber. C 55,51 H 5,38 N 4,98 Molmasse 281,26

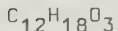
Gef. C 55,63 H 5,44 N 4,80 Molmasse 281 (ms)

IR (KBr): 3440, 2840, 1725, 1710, 1520, 1350, 1050 cm^{-1} .

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.18-2.65 (m, 2H), 2.71-3.27 (m, 2H), davon 1H H/D-Tausch), 3.44 (s) und 3.56 (s) (zusammen 3H), 4.07-4.52 (m, 2H), 5.19-5.72 (m, 2H), 7.65 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.32 (d, J = 9 Hz, 2H).

4a,5,8,8a-Tetrahydro-1-methoxy-6,7-dimethyl-4-isochromanon
(95)

2,56 g (20 mmol) 24 und 4,5 ml (40 mmol) 2,3-Dimethylbutadien wurden in 10 ml Toluol auf 100°C erhitzt. Nach 10 h wurden zusätzlich 2 ml 2,3-Dimethylbutadien zugesetzt und weitere 20 h auf 100°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand fraktioniert destilliert. Farbloses Öl, Sdp._{0,01} 74-76°C, Ausb. 2,33 g (55,5 %).



Ber. C 68,55 H 8,63 Molmasse 210,27

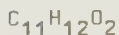
Gef. C 68,52 H 8,70 Molmasse 210 (ms)

IR (Film): 2840, 1725, 1060 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.59 (s, 6H), 1.80-3.24 (m, 6H), 3.50 (s, 3H), 3.82 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 2 Hz, 1H).

6,7-Dimethyl-4-isochromanon (96)

2,10 g (10 mmol) 95 wurden in 50 ml Diethylenglycoldimethylether unter Zusatz von 200 mg Palladium / Kohle 10 % 48 h zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit wenigen Tropfen Et₂O zur Kristallisation gebracht. Farblose Kristalle (iPr₂O), Schmp. 74°C, Ausb. 0,80 g (45,5 %).



Ber. C 74,98 H 6,86 Molmasse 176,21

Gef. C 74,97 H 6,87 Molmasse 176 (ms)

IR (KBr): 1685, 1120 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.36 (s, 6H), 4.40 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.93 (s, 1H).

5,11-Dihydro-2,3-dimethyl-[2]benzopyrano[4,3-b]indol (100)

0,62 g (3,5 mmol) 96 und 0,40 g (3,7 mmol) Phenylhydrazin wurden in 10 ml Eisessig 23 h auf 50°C erwärmt. Dann wurde mit 30 ml H_2O verdünnt und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die CH_2Cl_2 -Extrakte wurden zweimal mit 5 ml 5 proz. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. verjagt. Der Rückstand wurde über eine Kieselgelsäule filtriert (40 g Kieselgel; LM = Petrolether : Ethylacetat = 9 : 1). Blaßgelbe Kristalle (Petrolether / Ethylacetat), Schmp. 139°C , Ausb. 0,19 g (21,8 %).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$

Ber. C 81,90 H 6,06 N 5,62 Molmasse 249,31

Gef. C 81,95 H 6,06 N 5,58 Molmasse 249 (ms)

IR (KBr): 3400, 1160, 865, 740 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 2.29 (s, 6H), 5.26 (s, 2H), 6.73-7.71 (m, 6H), 11.17 (s-breit, 1H, H/D-Tausch).

8,8a-Dihydro-1-methoxy-4-isochromanon (104)

Eine Lösung aus 2,56 g (20 mmol) 24 und 3,5 ml Benzol wurde unter N_2 zu einer eiskalten Lösung aus 2,75 g (22 mmol) 1-Diethylaminobutadien und 2,5 ml Benzol getropft und 63 h im Dunkeln gerührt. Dann wurde mit Et_2O verdünnt und je zweimal mit 10 ml 2N HCl und 10 ml 2N NaOH gewaschen. Die Et_2O -Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), i. Vak. abgedampft und der Rückstand unter Zusatz von Aktivkohle aus Et_2O umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle (Et_2O), Schmp. $57-58^{\circ}C$, Ausb. 0,33 g (9,2 %).



Ber. C 66,65 H 6,71 Molmasse 180,20

Gef. C 66,56 H 6,81 Molmasse 180 (ms)

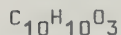
IR (KBr): 2840, 1680, 1095 cm^{-1} .

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.84-3.26 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.13 (d, J = 18 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 18 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.10-6.57 (m, 2H), 6.97-7.27 (m, 1H).

1-Methoxy-4-isochromanon (105)

Wie angegeben wurde 104 aus 2,56 g (20 mmol) 24 und 2,75 g (22 mmol) 1-Diethylaminobutadien hergestellt. Das Rohprodukt (1,94 g) wurde unter N_2 in 50 ml Dioxan gelöst, mit 5 g DDO

versetzt und 28 h zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde filtriert, i. Vak. eingeeengt und so gereinigt (Säulendurchmesser = 3,5 cm; Füllhöhe = 16,5 cm; LM = CH_2Cl_2 : Ethylacetat = 9 : 1; Fraktionen zu 15 ml). Die Fraktionen 8-12 wurden einrotiert und i. Hochvakuum destilliert. Das Destillat (Sdp._{0,01} 70-75°C) erstarrte im Kühlschrank zu farblosen Kristallen. Schmp. 35-38°C, Ausb. 0,87 g (24,4 % bezogen auf 24).



Ber. C 67,41 H 5,66 Molmasse 178,19

Gef. C 67,22 H 5,84 Molmasse 178 (ms)

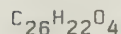
IR (KBr): 2840, 1690, 1100, 1050 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3.69 (s, 3H), 4.28 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 7.27-7.77 (m, 3H), 7.92-8.17 (m, 1H).

5,10-Epoxy-4a,5,10,10a-tetrahydro-1-methoxy-5,10-diphenyl-1H-naphtho[2,3-c]pyran-4(3H)-on (endo 109 und exo 109)

Eine Suspension aus 0,70 g (5,5 mmol) 24 und 1,35 g (5 mmol) 1,3-Diphenylisobenzofuran in 2 ml Toluol wurde 30 h bei RT gerührt. Dann wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol fraktioniert kristallisiert.

1. Kristallfraktion: Farblose Kristalle (CH_3OH), Schmp. 164-164,5°C, Ausb. 0,64 g (32,1 %).



Ber. C 78,37 H 5,56 Molmasse 398,46

Gef. C 78,18 H 5,76 Molmasse 367 (M - 31) (ms)

IR (KBr): 2840, 1720, 1130, 1050 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.87 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.30 (dd, J = 8/1 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 17 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 1 Hz, 1H), 6.92–7.82 (m, 14H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 52.22 (d), 54.65 (q), 56.01 (d), 67.97 (t), 89.60 (s), 90.60 (s), 97.45 (d), 118.56, 118.80, 125.56, 125.89, 127.07, 127.59, 127.89, 128.22, 128.59, (zusammen 14 C aromatisch), 134.70 (s), 135.67 (s), 147.03 (s), 205.67 (s).

2. Kristallfraktion: Farblose Kristalle (CH_3OH), Schmp. 138°C , Ausb. 0,70 g (35,2 %).

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_4$

Ber. C 78,37 H 5,56 Molmasse 398,46

Gef. C 78,31 H 5,63 Molmasse 367 ($M - 31$) (ms)

IR (KBr): 2840, 1720, 1140, 1070 cm^{-1} .

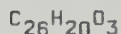
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.83 (d, J = 18 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.37–4.03 (m, 3H), 4.70 (d, J = 1 Hz, 1H), 6.75–7.97 (m, 14H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 49.25 (d), 53.34 (d), 55.13 (q), 65.97 (t), 89.18 (s), 90.51 (s), 97.60 (d), 120.32, 121.53, 127.04, 127.22, 127.40, 127.98, 128.43, 128.62 (zusammen 14 C aromatisch), 136.19 (s), 136.37 (s), 145.73 (s), 205.61 (s).

1-Methoxy-5,10-diphenyl-1H-naphtho[2,3-c]pyran-4(3H)-on (110)

a) Eine Lösung von 2,0 g (5 mmol) 109 (endo / exo- Mischung) in 25 ml CH_2Cl_2 ließ man innerhalb 10 min. zu einer Lösung von 1,9 g Natrium in 25 ml Methanol tropfen. Nach 6 h wurde mit H_2O verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die CH_2Cl_2 -Ex-

trakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle (CH_3OH), Schmp. $230\text{--}233^\circ\text{C}$ (Z), Ausb. 1,1 g (57,9 %).



Ber. C 82,09 H 5,30 Molmasse 380,44

Gef. C 81,82 H 5,54 Molmasse 380 (ms)

IR (KBr): 2830, 1695, 1120, 1060 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 259 (4,68), 312 (3,84), 360 nm (3,58).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3.30 (s, 3H), 4.12 (d, $J = 18\text{ Hz}$, 1H), 4.58 (d, $J = 18\text{ Hz}$, 1H), 5.37 (s, 1H), 7.00–8.05 (m, 14H).

b) Nach Vorschrift a) wurden 0,85 g (2,1 mmol) 109 (1. Kristallfraktion) mit 0,69 g Natrium in 10 ml Methanol umgesetzt. Blaßgelbe Kristalle, Ausb. 0,40 g (49,3 %).

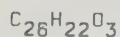
c) Nach Vorschrift a) wurden 0,73 g (1,8 mmol) 109 (2. Kristallfraktion) mit 0,69 g Natrium in 10 ml Methanol umgesetzt. Blaßgelbe Kristalle, Ausb. 0,35 g (50,2 %).

cis- und trans- 3,4-Dihydro-1-methoxy-5,10-diphenyl-1H-naphtho [2,3-c]pyran-4-ol (cis 112 und trans 112)

1,8 g (4,7 mmol) 110 wurden in 30 ml CH_2Cl_2 und 30 ml Et_2O mit 0,35 g (9,2 mmol) LiAlH_4 versetzt. Nach dem vollständigen Umsatz von 110 (dc- Kontrolle, ca. 24 h) wurde mit 2 ml H_2O versetzt. Dann wurde getrocknet (Na_2SO_4), i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Methanol fraktioniert kristal-

lisiert. Die 1. Kristallfraktion enthielt das cis- Isomer, die 2. Kristallfraktion das trans- Isomer.

cis 112: Farblose Kristalle (CH_3OH), Schmp. $188-190^\circ\text{C}$, Ausb. 1,10 g (60,8 %).



Ber. C 81,65 H 5,80 Molmasse 382,46

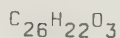
Gef. C 81,66 H 5,80 Molmasse 382 (ms)

IR (KBr): 3460, 2840, 1070 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 238 (4,81), 294 \text{ nm} (4,07)$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3.41 (s, 3H), 3.93 (dd, $J = 12/3.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.33 (dd, $J = 12/2 \text{ Hz}$, 1H), 4.37 (d, $J = 12 \text{ Hz}$, 1H, H/D-Tausch), 4.67 (ddd, $J = 12/3.5/2 \text{ Hz}$, 1H; nach H/D-Tausch: dd, $J = 3.5/2 \text{ Hz}$), 5.37 (s, 1H), 7.17-7.87 (zentr. m, 14H).

trans 112: Farblose Kristalle (CH_3OH), Schmp. $238,5-240^\circ\text{C}$, Ausb. 0,40 g (22,1 %).



Ber. C 81,65 H 5,80 Molmasse 382,46

Gef. C 81,53 H 5,91 Molmasse 382 (ms)

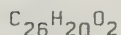
IR (KBr): 3460, 2830, 1040 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 238 (4,79), 295 \text{ nm} (4,03)$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.20 (d-breit, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H, H/D-Tausch), 3.07 (s, 3H), 3.87 (dd, $J = 13/2 \text{ Hz}$, 1H), 4.47 (dd, $J = 13/2 \text{ Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H; nach H/D-Tausch: s-breit), 5.34 (s, 1H), 7.20-7.83 (m, 14H).

1-Methoxy-5,10-diphenyl-1H-naphtho[2,3-c]pyran (113)

1,1 g (2,9 mmol) 112 (cis/ trans- Gemisch) wurden unter N_2 in 10 ml CH_2Cl_2 und 2 ml NEt_3 gelöst und auf $-15^\circ C$ abgekühlt. Dann wurden langsam 0,4 g (3,5 mmol) Methansulfonsäurechlorid in 10 ml CH_2Cl_2 zugetropft. Nach 5 h bei $-15^\circ C$ wurde über Nacht bei RT gerührt. Die CH_2Cl_2 - Phase wurde nun je zweimal mit 20 ml 2 proz. NaOH, 15 ml 1 proz. HCl und 15 ml H_2O gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde i. Vak. eingeeengt und unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Farblose Kristalle (CH_3OH), Schmp. $167-169^\circ C$, Ausb. 0,82 g (78,0 %).



Ber. C 85,69 H 5,53 Molmasse 364,44

Gef. C 85,65 H 5,58 Molmasse 364 (ms)

IR (KBr): 2830, 1630, 1075, 1020 cm^{-1} .

UV ($CHCl_3$): $\lambda_{max}(\log \epsilon) = 262 (4,26), 306 (4,18), 318 nm (4,19)$.

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3.34 (s, 3H), 5.66 (s, 1H), 5.92 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.23-7.79 (m, 14H).

5,10-Diphenyl-benz[g]isochinolin (114)

0,54 g (1,5 mmol) 113 wurden mit 1,21 g (15 mmol) NH_4OAc in 5 ml Eisessig 40 min. auf $110^\circ C$ erhitzt. Dann wurden 40 ml 2 N NaOH zugegeben und die wäßrige Phase mehrmals mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die CH_2Cl_2 - Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4)

und einrotiert. Blaßgelbe Kristalle (iPr_2O), Schmp. 250-252°C, Ausb. 0,37 g (75,4 %).

$C_{25}H_{17}N$

Ber. C 90,60 H 5,17 N 4,23 Molmasse 331,42

Gef. C 90,48 H 5,31 N 4,24 Molmasse 331 (ms)

IR (KBr): 3050, 1600, 1495 cm^{-1} .

UV ($CHCl_3$): $\lambda_{max}(\log \epsilon) = 267 (3,87)$, 323 (3,25), 339 (3,54), 356 (3,72), 371 (3,74), 381 (3,81), 390 (3,81), 409 nm (3,81).

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.22-8.05 (m, 15H), 8.42 (d, J = 6 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H).

2-Methyl-5,10-diphenyl-benz[g]isochinolinium-jodid (115a)

0,3 g (0,9 mmol) 114 wurden in 10 ml Acetonitril und 5 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 1 ml Methyljodid versetzt. Nach 7 h bei RT wurde i. Vak. eingedampft. Orange-gelbe Kristalle (CH_3OH), Schmp. 300-302°C (Z), Ausb. 0,39 g (91,0 %).

$C_{26}H_{20}NJ$

Ber. C 65,97 H 4,26 N 2,96 J 26,81 Molmasse 473,35

Gef. C 65,97 H 4,34 N 2,86 J 26,82 Molmasse 346

(M - 127) (ms)

IR (KBr): 3060, 1645 cm^{-1} .

UV ($CHCl_3$): $\lambda_{max}(\log \epsilon) = 244 (4,43)$, 269 (4,56), 349 (3,63), 365 (3,43), 449 nm (3,83).

^1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 4.49 (s, 3H), 7.33-8.13 (m, 15H), 8.49 (dd, J = 7/1.5 Hz, 1H), 9.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-5,10-diphenyl-benz [g]isochinolin (116a)

0,33 g (0,7 mmol) 115a wurden in 15 ml Methanol gelöst und portionsweise mit NaBH_4 bis zum Verschwinden der leuchtend gelben Farbe des Isochinolinium-jodids versetzt. Nach 1 h wurde der Niederschlag abgesaugt und umkristallisiert (0,09 g). Durch H_2O -Zusatz und Extraktion mit CH_2Cl_2 wurden aus der Mutterlauge weitere 0,10 g 116a gewonnen. Farblose Kristalle (iPr_2O), Schmp. $178,5\text{--}179^\circ\text{C}$, Ausb. 0,19 g (78,1 %).

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}$

Ber. C 89,36 H 6,63 N 4,01 Molmasse 349,47

Gef. C 89,36 H 6,62 N 4,01 Molmasse 349 (ms)

IR (KBr): $3070, 2800\text{ cm}^{-1}$.

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 248 (4,18), 298\text{ nm} (4,04)$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 2.34 (\text{s}, 3\text{H}), 2.48\text{--}2.99 (\text{m}, 4\text{H}), 3.45 (\text{s}, 2\text{H}), 7.11\text{--}7.71 (\text{m}, 14\text{H})$.

2-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-5,10-diphenyl-benz [g]isochinolin (116b)

a) Zu einer Lösung aus 0,23 g (0,69 mmol) 114 in 8 ml Acetonitril und 3,5 ml CH_2Cl_2 wurden 0,09 g (0,7 mmol) Benzylchlorid gegeben und 3 Tage zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde einrotiert, der Rückstand in 25 ml Methanol aufgenommen und portionsweise mit NaBH_4 versetzt, bis die gelbe Farbe verschwunden war. Nach 1 h wurde mit 25 ml 1 N NaOH verdünnt und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die CH_2Cl_2 -Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4), i. Vak. abgedampft und der Rückstand unter Zusatz von Aktiv-

kohle umkristallisiert. Farblose Kristalle (iPr_2O), Schmp. $191-193^{\circ}C$, Ausb. 0,06 g (20,3 %).

$C_{32}H_{27}N$

Ber. C 90,31 H 6,39 N 3,29 Molmasse 425,57

Gef. C 90,05 H 6,55 N 3,42 Molmasse 425 (ms)

IR (KBr): 3060, 2810, 1495 cm^{-1} .

UV ($CHCl_3$): $\lambda_{max}(\log \epsilon) = 248 (4,19), 298 \text{ nm} (3,95)$.

^1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta(\text{ppm}) = 2.40-2.90 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 7.03-7.72 (m, 19H)$.

b) 0,25 g (0,69 mmol) 113 und 0,08 g (0,75 mmol) Benzylamin wurden in 1 ml Eisessig auf $100^{\circ}C$ erhitzt. Nach 30 min. wurde die Essigsäure i. Hochvakuum entfernt, der Rückstand mit 25 ml Methanol verdünnt und bis zum Verschwinden der gelben Farbe mit $NaBH_4$ versetzt. Der Ansatz wurde noch 1 h gerührt, dann mit 25 ml 2 proz. NaOH alkalisiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die CH_2Cl_2 -Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), i. Vak. abdestilliert und der Rückstand unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Farblose Kristalle (iPr_2O), Schmp. $191-193^{\circ}C$, Ausb. 0,09 g (30,8 %).

Identitätsbeweis durch Spektrenvergleich, Mischschmelzpunkt und Dünnschichtchromatographie.

1,2,3,4-Tetrahydro-5,10-diphenyl-2-(2-phenylethyl)-benz[g]isochinolin (116c)

0,25 g (0,69 mmol) 113 und 0,09 g (0,74 mmol) 2-Phenylethylamin wurden in 1 ml Eisessig auf $120^{\circ}C$ erhitzt. Nach 45 min. wurde mit 25 ml Methanol verdünnt und bis zum Verschwinden

der gelben Farbe mit NaBH_4 versetzt. Dann wurde mit 25 ml 1 N NaOH alkalisiert, mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organischen Extrakte getrocknet (Na_2SO_4) und einrotiert. Farblose Kristalle ($i\text{Pr}_2\text{O}$), Schmp. $135\text{--}135,5^\circ\text{C}$, Ausb. 0,15 g (49,7 %).

$\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}$

Ber. C 90,16 H 6,65 N 3,19 Molmasse 439,60

Gef. C 90,06 H 6,78 N 3,35 Molmasse 439 (ms)

IR (KBr): 3070, 2950, 1500 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 251 (4,01)$, 299 nm (3,98).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.50–3.00 (m, 8H), 3.56 (s, 2H),

7.03–7.67 (m, 19H).

2-(2-Dimethylaminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5,10-diphenylbenz[g]isochinolin (116d)

0,25 g (0,69 mmol) 113 und 0,07 g (0,80 mmol) N,N-Dimethylethyldiamin wurden in 1 ml Eisessig zunächst 35 min. auf 120°C erhitzt, dann 1 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde nun mit 25 ml Methanol verdünnt und bis zum Verschwinden der gelben Farbe mit NaBH_4 versetzt. Nach 3 h wurde mit 25 ml 1 N NaOH alkalisiert, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die organische Schicht getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. verjagt. Farblose Kristalle (CH_3CN), Schmp. $109,5\text{--}110^\circ\text{C}$, Ausb. 0,11 g (39,4 %).

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2$

Ber. C 85,67 H 7,44 N 6,89 Molmasse 406,57

Gef. C 85,63 H 7,41 N 6,97 Molmasse 406 (ms)

IR (KBr): 3060, 2780, 1490 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 246 (4,34), 299 \text{ nm} (3,95)$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta (\text{ppm}) = 2.24 (\text{s}, 6\text{H}), 2.36\text{--}2.66 (\text{m}, 4\text{H}), 2.80 (\text{zentr. m}, 4\text{H}), 3.60 (\text{s}, 2\text{H}), 7.27\text{--}7.84 (\text{m}, 14\text{H})$.

2-(3-Dimethylaminopropyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5,10-diphenylbenz[g]isochinolin (116e)

0,25 g (0,69 mmol) 113 und 0,08 g (0,8 mmol) N,N-Dimethyl-1,3-propylendiamin wurden in 1 ml Eisessig zunächst 30 min. auf 120°C erhitzt und dann 30 min. bei RT gerührt. Der Ansatz wurde nun mit 25 ml Methanol verdünnt und bis zum Verschwinden der gelben Farbe mit NaBH_4 versetzt. Nach 1 h wurde mit 25 ml 1 N NaOH alkalisiert, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Farblose Kristalle (iPr_2O), Schmp. $105\text{--}106^\circ\text{C}$, Ausb. 0,08 g (27,7 %).

$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2$

Ber. C 85,67 H 7,67 N 6,66 Molmasse 420,60

Gef. C 85,91 H 7,44 N 6,70 Molmasse 420 (ms)

IR (KBr): 3060, 2760, 1600, 1490 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 248 (4,23), 298 \text{ nm} (4,01)$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta (\text{ppm}) = 1.40\text{--}1.90 (\text{m}, 2\text{H}), 1.90\text{--}2.59 (\text{m}, 4\text{H}), 2.17 (\text{s}, 6\text{H}), 2.59\text{--}2.87 (\text{m}, 4\text{H}), 3.50 (\text{s}, 2\text{H}), 7.10\text{--}7.70 (\text{m}, 14\text{H})$.

Ethyl-(1,2,3,4-tetrahydro-5,10-diphenyl-benz[*g*]isochinolin-2-yl)-acetat (116f)

0,25 g (0,69 mmol) 113 und 0,11 g (0,79 mmol) Glycinethylester-hydrochlorid wurden in 1 ml Eisessig zunächst 40 min. auf 110°C erhitzt und dann 1,5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit 25 ml Ethanol verdünnt und bis zum Verschwinden der gelben Farbe mit NaBH₄ versetzt. Nach 1 h Reaktionszeit wurde mit 25 ml 1 N NaOH alkalisiert, mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die organischen Extrakte getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. abdestilliert. Farblose Kristalle (C₂H₅OH), Schmp. 125-126°C, Ausb. 0,12 g (41,5 %).

C₂₉H₂₇NO₂

Ber. C 82,63 H 6,46 N 3,32 Molmasse 421,54

Gef. C 82,68 H 6,37 N 3,36 Molmasse 421 (ms)

IR (KBr): 3060, 2840, 1735, 1190 cm⁻¹.

UV (CHCl₃): λ_{max}(log ε) = 248 (4,23), 299 nm (3,97).

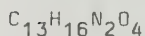
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.20 (t, J = 7 Hz, 3H), 2.82 (s, 4H), 3.28 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7 Hz, 2H), 7.12-7.72 (m, 14H).

5-Amino-8,8a-dihydro-8-hydroxy-1-methoxy-7,8-dimethyl-4-oxo-6-isochroman-carbonitril (119 A, 119 B und 119 C)

Unter N₂ wurden 6,4 g (50 mmol) 24 und 6,8 g (50 mmol) 118 in 100 ml Dioxan über Nacht rückfließend erhitzt. Dann wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Et₂O zur Kristallisation gebracht. Gelbe Kristalle, Ausb. 10,9 g (82,6 %).

800 mg der Mischung von drei Diastereomeren wurden am Chromatotron aufgetrennt (4 mm- Platte; LM = CH_2Cl_2 : Ethylacetat = 93 : 7; Fraktionen zu 15 ml). Zunächst wurde 119 A, dann 119 B und schließlich 119 C eluiert.

119 A: Gelbe Kristalle (iPr_2O / Aceton), Schmp. 152°C , Ausb. 0,45 g (56,3 %).



Ber. C 59,08 H 6,10 N 10,60 Molmasse 264,28

Gef. C 59,29 H 5,99 N 10,58 Molmasse 264 (ms)

IR (KBr): 3490, 3340, 3160, 2860, 2230, 1640, 1610, 1590, 1100 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 248 (4,07), 256 (4,07), 272 (3,95), 377 nm (3,77).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.22 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.98 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.05 (s, 1H, H/D-Tausch), 4.14 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 8 Hz, 1H), (NH_2 - Gruppe konnte nicht lokalisiert werden).

119 B: Gelbe Kristalle (iPr_2O / CH_3OH), Schmp. $193\text{--}194^\circ\text{C}$ (Z), Ausb. 0,12 g (15,0 %).



Ber. C 59,08 H 6,10 N 10,60 Molmasse 264,28

Gef. C 59,10 H 6,15 N 10,56 Molmasse 264 (ms)

IR (KBr): 3390, 2830, 2230, 1630, 1590, 1055 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 246 (4,06), 275 (3,92), 380 nm (3,72).

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$): δ (ppm) = 1.21 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.42 (s, 2H, H/D-Tausch), 3.48 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 5.03 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H, H/D-Tausch).

119 C: Gelbe Kristalle ($i\text{Pr}_2\text{O}$ / Aceton), Schmp. $173-173,5^\circ\text{C}$ (Z),
Ausb. 0,10 g (12,5 %).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$

Ber. C 59,08 H 6,10 N 10,60 Molmasse 264,28

Gef. C 59,01 H 6,09 N 10,83 Molmasse 264 (ms)

IR (KBr): 3480, 3350, 3200, 2840, 2240, 1645, 1600, 1050 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 243 (3,94), 278 (3,78), 379\text{ nm} (3,54)$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1.44 (\text{s}, 3\text{H}), 2.35 (\text{s}, 3\text{H}), 2.69 (\text{d}, J = 3.6\text{ Hz}, 1\text{H}), 3.27 (\text{s-breit}, 1\text{H}, \text{H/D-Tausch}), 3.47 (\text{s}, 3\text{H}), 3.81 (\text{d}, J = 16\text{ Hz}, 1\text{H}), 4.22 (\text{d}, J = 16\text{ Hz}, 1\text{H}), 5.03 (\text{d}, J = 3.6\text{ Hz}, 1\text{H}),$
(NH_2 - Gruppe konnte nicht lokalisiert werden).

5-Amino-1-ethoxy-7,8-dimethyl-4-oxo-6-isochroman-carbonitril
(121)

0,65 g (2,46 mmol) 119 (Diastereomeren- Mischung), 50 mg
p-Toluolsulfonsäure, 55 ml Toluol und 20 ml CHCl_3 (stabilisiert mit 1 % Ethanol) wurden erhitzt. Dann wurde mit 2 N
 NaOH und H_2O geschüttelt, die organische Schicht über Na_2SO_4
getrocknet, i. Vak. eingeeengt und der Rückstand am Chroma-
totron aufgetrennt (2 mm- Platte; LM = Petrolether : Ethyl-
acetat = 9 : 1; Fraktionen zu 10 ml). Fraktionen 1-5 ent-
hielten 121. Zitronengelbe Nadeln ($i\text{Pr}_2\text{O}$), Schmp. 162°C ,
Ausb. 0,09 g (14,0 %).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

Ber. C 64,60 H 6,20 N 10,76 Molmasse 260,29

Gef. C 64,57 H 6,24 N 10,76 Molmasse 260 (ms)

IR (KBr): 3440, 3330, 2220, 1665, 1610, 1060 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 256 (4,20), 387 \text{ nm} (3,94)$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1.34 (\text{t}, J = 7 \text{ Hz}, 3\text{H}), 2.14 (\text{s}, 3\text{H}), 2.50 (\text{s}, 3\text{H}), 3.84 (\text{q}, J = 7 \text{ Hz}, 2\text{H}), 4.16 (\text{d}, J = 17 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.66 (\text{d}, J = 17 \text{ Hz}, 1\text{H}), 5.82 (\text{s}, 1\text{H}), 7.08 (\text{s-breit}, 2\text{H}, \text{H/D-Tausch})$.

5-Amino-1-methoxy-7,8-dimethyl-4-oxo-6-isochroman-carbonitril
(52)

10,56 g (40 mmol) 119 (Diastereomeren- Mischung), 700 mg p-Toluolsulfonsäure und 800 ml 1,2-Dichlorethan wurden 14 h am Wasserabscheider erhitzt. Dann wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand über eine Kieselgelsäule filtriert (50 g Kieselgel; $\text{LM} = \text{CH}_2\text{Cl}_2$). Gelbe Kristalle (Ethylacetat), Schmp. $187\text{--}188^\circ\text{C}$, Ausb. 6,0 g (61,0 %).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$

Ber. C 63,40 H 5,73 N 11,38 Molmasse 246,27

Gef. C 63,31 H 5,81 N 11,28 Molmasse 246 (ms)

IR (KBr): 3430, 3330, 2830, 2230, 1675, 1615, 1055 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 256 (4,18), 381 (3,97), 388 \text{ nm} (3,98)$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 2.16 (\text{s}, 3\text{H}), 2.50 (\text{s}, 3\text{H}), 3.67 (\text{s}, 3\text{H}), 4.20 (\text{d}, J = 17 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.68 (\text{d}, J = 17 \text{ Hz}, 1\text{H}), 5.74 (\text{s}, 1\text{H}), 7.15 (\text{s-breit}, 2\text{H}, \text{H/D-Tausch})$.

2-Dimethylamino-6-methoxy-7,8-dimethyl-4H,6H-pyrano[3,4,5-de]
chinolin-9-carbonitril (123)

Unter N_2 wurden 6,15 g (25 mmol) 52 und 4,0 g (30 mmol) N,N-Dimethylacetamid-dimethylacetal in 200 ml Toluol 3 Tage rückfließend erhitzt. Es wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand umkristallisiert. Blaugelbe Kristalle (Ethylacetat), Schmp. $193^{\circ}C$, Ausb. 5,91 g (79,6 %).



Ber. C 68,67 H 6,44 N 14,13 Molmasse 297,36

Gef. C 68,79 H 6,33 N 14,07 Molmasse 297 (ms)

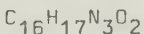
IR (KBr): 2840, 2220, 1620, 1550, 1520, 1040 cm^{-1} .

UV ($CHCl_3$): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 260 (4,29), 385 (4,00), 401\text{ nm} (4,00)$.

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.30 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.27 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 4.68 (d, J = 15 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 15/1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.65 (d, J = 1 Hz, 1H).

2-Dimethylamino-6-hydroxy-7,8-dimethyl-4H,6H-pyrano[3,4,5-de]
chinolin-9-carbonitril (125)

a) 0,45 g (1,5 mmol) 123 wurden in 40 ml Dioxan mit 0,14 g (2,0 mmol) $NH_2OH \cdot HCl$ in 30 ml H_2O versetzt und 4 h auf $80^{\circ}C$ erwärmt. Beim Erkalten fielen zitronengelbe Kristalle aus, Schmp. $310^{\circ}C$ (Z), Ausb. 0,29 g (68,2 %, nicht umkristallisiert).



Ber. C 67,83 H 6,05 N 14,83 Molmasse 283,33

Gef. C 67,76 H 6,01 N 14,84 Molmasse 283 (ms)

IR (KBr): 3390, 2235, 1630, 1050 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 266 (4,31), 381 (4,06), 386 (4,06), 401 nm (4,07).

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 2.26 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 4.70 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 16/1 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 6 Hz, 1H, s nach H/D-Tausch), 6.95 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 6 Hz, 1H, H/D-Tausch).

b) 0,20 g (0,67 mmol) 123 wurden in 30 ml Dioxan und 20 ml 1 N H_2SO_4 4 h auf 80°C erhitzt. Dann wurde H_2O zugesetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Gelbe Kristalle, Ausb. 0,14 g (73,8 %, nicht umkristallisiert).

Beweis der Identität durch Dünnschichtchromatographie und Spektrenvergleich.

2-Dimethylamino-7,8-dimethyl-6-oxo-4H,6H-pyrano[3,4,5-de]chinolin-9-carbonitril (127) und

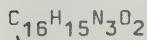
7,8-Dimethyl-2-methylamino-6-oxo-4H,6H-pyrano[3,4,5-de]chinolin-9-carbonitril (128) und

N-(9-cyano-7,8-dimethyl-6-oxo-4H,6H-pyrano[3,4,5-de]chinolin-2-yl)-N-methylformamid (129)

1,19 g (4 mmol) 123 wurden in 80 ml Dioxan und 60 ml 1 proz. HCl auf 80°C erhitzt. Nach 4,5 h wurde mit H_2O verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die CH_2Cl_2 -Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand (1,09 g) wurde in 600 ml CH_2Cl_2 portionsweise mit insgesamt 6 g Pyri-

diniumdichromat (PDC) versetzt. Es wurde 34 h bei RT gerührt und danach 2,5 h rückfließend erhitzt. Dann wurde abgesaugt, die Lösung eingeeengt und über eine Kieselgelsäule filtriert (30 g Kieselgel; LM = CH_2Cl_2). Mit CH_2Cl_2 ließ sich nur 127 eluieren.

127: Orange Kristalle (Ethylacetat), Schmp. $283\text{--}284^\circ\text{C}$ (Z), Ausb. 0,16 g (14,2 %).



Ber. C 68,31 H 5,37 N 14,94 Molmasse 281,31

Gef. C 68,29 H 5,32 N 14,85 Molmasse 281 (ms)

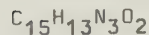
IR (KBr): 2220, 1710, 1620, 1155 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): λ_{max} (log ϵ) = 267 (4,24), 321 (3,74), 421 (3,94), 436 nm (3,94).

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 2.72 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.28 (s, 6H), 5.55 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 6.66 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H).

Zur Isolierung von 128 und 129 wurde die Kieselgelsäule anschließend mit CH_2Cl_2 : Ethylacetat = 7 : 3 bis 5 : 5 gespült. Es wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand am Chromatotron aufgetrennt (2 mm- Platte; LM = CH_2Cl_2 : Ethylacetat = 9 : 1; Fraktionen zu 10 ml). Die ersten Fraktionen enthielten 128, die folgenden 129.

128: Orange-gelbe Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 254°C (Z), Ausb. 0,02 g (1,87 %).



Ber. C 67,41 H 4,90 N 15,72 Molmasse 267,29

Gef. C 67,43 H 5,00 N 15,77 Molmasse 267 (ms)

IR (KBr): 3410, 2220, 1715, 1625, 1075 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 267 (3,99), 307 (3,73), 317 (3,74), 412 nm (3,86).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.78 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.20 (d, J = 5 Hz, 3H), 5.07 (m-breit, 1H, H/D-Tausch), 5.59 (d, J = 1 Hz, 2H), 6.51 (t, J = 1 Hz, 1H).

129: Gelbe Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 263-264 $^{\circ}\text{C}$ (Z),
Ausb. 0,19 g (16,1 %).

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$

Ber. C 65,08 H 4,44 N 14,23 Molmasse 295,30

Gef. C 65,19 H 4,42 N 14,31 Molmasse 295 (ms)

IR (KBr): 2235, 1720, 1690, 1610, 1105 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 265 (4,04), 307 (3,70), 320 (3,71), 371 nm (3,80).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.83 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.56 (s-breit, 3H), 5.81 (s, 2H), 7.23 (m, 1H), 9.83 (m, 1H).

Methyl-8-cyano-2-dimethylamino-4-methoxymethyl-6,7-dimethyl-5-chinolincarboxylat (131)

0,51 g (9,1 mmol) gepulverte KOH wurden in 2 ml DMSO 5 min. suspendiert. Dann wurden 0,20 g (0,7 mmol) 127 und 0,6 ml (9,5 mmol) Methyljodid zügig zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Es wurde mit 20 ml H_2O verdünnt, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die CH_2Cl_2 -Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Orange Kristalle (CH_3OH), Schmp. 165-167 $^{\circ}\text{C}$, Ausb. 0,10 g

(43,4 %).

$C_{18}H_{21}N_3O_3$

Ber. C 66,04 H 6,47 N 12,84 Molmasse 327,38

Gef. C 66,25 H 6,49 N 12,61 Molmasse 327 (ms)

IR (KBr): 2230, 1725, 1615, 1545 cm^{-1} .

UV ($CHCl_3$): $\lambda_{max}(\log \epsilon) = 260 (4,44), 266 (4,43), 390 (4,00), 401 \text{ nm } (4,01)$.

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.29 (s,3H), 2.65 (s,3H), 3.31 (s,6H), 3.48 (s,3H), 4.02 (s,3H), 4.65 (s,2H), 7.18 (s,1H).

5-Amino-3-dimethylaminomethylen-1-methoxy-7,8-dimethyl-4-oxo-6-isochroman-carbonitril (133)

0,49 g (2 mmol) 52, 0,31 g (4 mmol) NH_4OAc und 0,27 g (2,25 mmol) N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal wurden in 10 ml Toluol 12 Tage rückfließend erhitzt. Dann wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand flash-chromatographisch gereinigt (Säulendurchmesser = 2 cm; LM = CH_2Cl_2 : Ethylacetat = 9 : 1; Fraktionen zu 10 ml). Gelb-orange Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 202-204°C (Z), Ausb. 0,11 g (18,3 %).

$C_{16}H_{19}N_3O_3$

Ber. C 63,77 H 6,35 N 13,94 Molmasse 301,34

Gef. C 63,84 H 6,29 N 14,03 Molmasse 301 (ms)

IR (KBr): 3420, 3230, 2820, 2220, 1650, 1595, 1050 cm^{-1} .

UV ($CHCl_3$): $\lambda_{max}(\log \epsilon) = 252 (4,27), 282 (3,65), 316 (3,84), 432 \text{ nm } (4,23)$.

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.13 (s,3H), 2.46 (s,3H), 3.24 (s,6H), 3.62 (s,3H), 5.79 (s,1H), 6.90-7.31 (s-breit,2H, H/D-Tausch), 7.19 (s,1H).

N²-(6-Cyano-1-methoxy-7,8-dimethyl-4-oxo-5-isochromanyl)-
N¹,N¹-dimethylformamidin (134)

Unter N₂ wurden 0,49 g (2 mmol) 52 und 0,60 g (5 mmol) N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal in 20 ml Toluol rückfließend erhitzt. Nach 32 h wurde über eine Kieselgelsäule filtriert (10 g Kieselgel; LM = CH₂Cl₂ : Ethylacetat = 1 : 1), die gelben Fraktionen i. Vak. einrotiert und umkristallisiert. Gelbe Nadeln (Ethylacetat), Schmp. 145-146°C, Ausb. 0,20 g (33,3 %).



Ber. C 63,77 H 6,35 N 13,94 Molmasse 301,34

Gef. C 63,80 H 6,40 N 14,10 Molmasse 301 (ms)

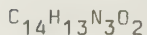
IR (KBr): 2820, 2220, 1675, 1640, 1060 cm⁻¹.

UV (CHCl₃): λ_{max} (log ε) = 250 (4,38), 312 (3,87), 377 nm (3,36).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.22 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.12 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 4.10 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 7.34 (s, 1H).

6-Methoxy-7,8-dimethyl-4H,6H-pyrano[3,4,5-de]chinazolin-9-
carbonitril (135)

0,60 g (2 mmol) 134 wurden in 130 ml Methanol mit 0,80 g (NH₄)₂CO₃ versetzt. Nach 20 h wurden die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt und umkristallisiert. Blaugelbe Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 216-217°C (Z), Ausb. 0,43 g (84,3 %).



Ber. C 65,87 H 5,13 N 16,46 Molmasse 255,28

Gef. C 65,89 H 5,10 N 16,45 Molmasse 255 (ms)

IR (KBr): 2840, 2235, 1070 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 242 (3,91), 283 (3,75), 294 (3,75), 319 (3,76), 328 \text{ nm} (3,75)$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 2.44 (\text{s}, 3\text{H}), 2.80 (\text{s}, 3\text{H}), 3.73 (\text{s}, 3\text{H}), 4.86 (\text{d}, J = 17 \text{ Hz}, 1\text{H}), 5.32 (\text{d}, J = 17 \text{ Hz}, 1\text{H}), 5.94 (\text{s}, 1\text{H}), 9.37 (\text{s}, 1\text{H})$.

8,9,10,11-Tetrahydro-3-methoxy-4,5-dimethyl-1H,3H-pyrano
[3,4,5-kl]acridin-6-carbonitril (137) und
1-Amino-5,9-dimethoxy-3,4,10,11-tetramethyl-5H,7H,9H-[2]
benzopyrano[4,3-b]pyrano[3,4,5-de]chinolin-2,12-dicarbonitril
(138)

0,49 g (2 mmol) 52 und 0,59 g (6 mmol) Cyclohexanon wurden in 30 ml Toluol mit 0,19 g (4 mmol) NaH (50 proz. Dispersion) versetzt und 24 h rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wurde H_2O zugesetzt und die H_2O -Schicht zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurden die organischen Extrakte i. Vak. abdestilliert und der Rückstand rotationschromatographisch aufgetrennt (Chromatotron; 2 mm- Platte; LM = Petrolether : Ethylacetat = 7 : 3; Fraktionen zu 10 ml). Zunächst wurde 137 eluiert, dann 138.

137: Farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. $189-190^\circ\text{C}$,
Ausb. 0,19 g (30,8 %).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

Ber.	C 74,00	H 6,54	N 9,08	Molmasse 308,38
Gef.	C 73,81	H 6,30	N 9,02	Molmasse 308 (ms)

IR (KBr): 2840, 2240, 1060 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 247 (3,90), 308 (3,93), 323 (3,94), 338 \text{ nm} (3,95)$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1.69\text{--}2.22 (\text{m}, 4\text{H}), 2.36 (\text{s}, 3\text{H}), 2.58\text{--}2.97 (\text{m}, 2\text{H}), 2.71 (\text{s}, 3\text{H}), 3.03\text{--}3.43 (\text{m}, 2\text{H}), 3.68 (\text{s}, 3\text{H}), 4.98 (\text{s}, 2\text{H}), 5.86 (\text{s}, 1\text{H})$.

138: Gelbe Kristalle (Ethylacetat), Schmp. $293\text{--}295^\circ\text{C}$ (Z), Ausb. 0,05 g (11,0 %).

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$

Ber. C 68,41 H 5,30 N 12,27 Molmasse 456,50

Gef. C 68,43 H 5,40 N 12,24 Molmasse 456 (ms)

IR (KBr): 3390, 3240, 2835, 2220, 2210, 1050 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 244 (3,97), 262 (3,88), 314 (3,45), 427 \text{ nm} (3,69)$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 2.21 (\text{s}, 3\text{H}), 2.40 (\text{s}, 3\text{H}), 2.52 (\text{s}, 3\text{H}), 2.73 (\text{s}, 3\text{H}), 3.64 (\text{s}, 3\text{H}), 3.70 (\text{s}, 3\text{H}), 5.01 (\text{d}, J = 16 \text{ Hz}, 1\text{H}), 5.25 (\text{d}, J = 16 \text{ Hz}, 1\text{H}), 5.88 (\text{s}, 1\text{H}), 6.15 (\text{s}, 1\text{H}), 7.95 (\text{s-breit}, 2\text{H}, \text{H/D-Tausch})$.

1-Amino-5-methoxy-3,4-dimethyl-5H-[2]benzopyrano[4,3-b]cholin-2-carbonitril (139)

0,49 g (2 mmol) 52 und 0,26 g (2,15 mmol) 2-Aminobenzaldehyd wurden unter N_2 in 50 ml Toluol auf 100°C erwärmt. Dann wurde mit 0,20 g NaH (50 proz. Dispersion) versetzt und 6h bei 100°C gerührt. Nach Zusatz von H_2O wurde die organische Schicht abgetrennt und die H_2O -Phase noch dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert.

Nach Trocknen (Na_2SO_4) wurden die organischen Extrakte i. Vak. eingeeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule filtriert (50 g Kieselgel; LM = CH_2Cl_2). Gelbe Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 227°C , Ausb. 0,13 g (19,7 %).



Ber. C 72,49 H 5,17 N 12,68 Molmasse 331,37

Gef. C 72,52 H 5,17 N 12,60 Molmasse 331 (ms)

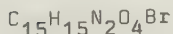
IR (KBr): 3380, 2815, 2200, 1600, 1060 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 245 (3,88), 262 (3,79), 314 (3,35), 427\text{ nm} (3,59)$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 2.21 (\text{s}, 3\text{H}), 2.50 (\text{s}, 3\text{H}), 3.63 (\text{s}, 3\text{H}), 6.12 (\text{s}, 1\text{H}), 7.36\text{--}8.20 (\text{m}, 7\text{H}, \text{davon } 2\text{H H/D-Tausch})$.

2-Brom-N-(6-cyano-1-methoxy-7,8-dimethyl-4-oxo-5-isochromanyl)-acetamid (141)

Zu einer eisgekühlten Suspension von 0,49 g (2 mmol) 52 und 1 g NaHCO_3 in 30 ml CH_2Cl_2 ließ man unter N_2 0,61 g (3 mmol) Bromacetyl bromid in 10 ml CH_2Cl_2 tropfen. Es wurde 48 h bei RT gerührt, abgefiltert und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde über eine Säule filtriert (6 g Kieselgel + 6 g bas. Al_2O_3 ; LM = CH_2Cl_2). Farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. $200\text{--}201,5^\circ\text{C}$, Ausb. 0,51 g (69,8 %).



Ber. C 49,06 H 4,12 N 7,63 Br 21,76 Molm. 367,20

Gef. C 49,15 H 4,10 N 7,68 Br 21,74 Molm. 368 /
366 (ms)

IR (KBr): 3250, 2840, 2235, 1695, 1680, 1060 cm^{-1} .

UV (CHCl₃): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 261 (4,05), 328 \text{ nm} (3,51)$.

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta(\text{ppm}) = 2.33 (\text{s}, 3\text{H}), 2.63 (\text{s}, 3\text{H}), 3.65 (\text{s}, 3\text{H}), 4.12 (\text{s}, 2\text{H}), 4.23 (\text{d}, J = 17 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.67 (\text{d}, J = 17 \text{ Hz}, 1\text{H}), 5.80 (\text{s}, 1\text{H}), 10.93 (\text{s-breit}, 1\text{H}, \text{H/D-Tausch})$.

[5-(2-Bromacetamido)-6-cyano-7,8-dimethyl-4-oxo-1-isochromanyl]-2-bromacetat (142)

Bei der Umsetzung von 1,47 g (6 mmol) 52 mit 1,82 g (9 mmol) Bromacetyl bromid konnte nach chromatographischer Aufarbeitung (Flash- Chromatographie: Säulendurchmesser = 4 cm; LM = Petrol- ether : Ethylacetat = 7 : 3; Fraktionen zu 20 ml) neben 141 auch 142 isoliert werden. Farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 184°C, Ausb. 0,05 g (1,76 %).

C₁₆H₁₄N₂O₅Br₂

Ber. C 40,53 H 2,98 N 5,91 Molmasse 474,11

Gef. C 40,50 H 3,10 N 5,81 Molmasse 474 (ms)

IR (KBr): 3250, 2230, 1750, 1695, 1675 cm⁻¹.

UV (CHCl₃): $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 247 (4,33), 330 \text{ nm} (3,44)$.

¹H-NMR (d₆-DMSO): $\delta(\text{ppm}) = 2.28 (\text{s}, 3\text{H}), 2.63 (\text{s}, 3\text{H}), 4.13 (\text{s}, 2\text{H}), 4.17 (\text{s}, 2\text{H}), 4.32 (\text{d}, J = 18 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.77 (\text{d}, J = 18 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.31 (\text{s}, 1\text{H}), 10.73 (\text{s-breit}, 1\text{H}, \text{H/D-Tausch})$.

N-(6-Cyano-1-methoxy-7,8-dimethyl-4-oxo-5-isochromanyl)-2-diethylamino-acetamid (148)

0,73 g (2 mmol) 141 wurden in 50 ml Aceton mit 0,37 g (5 mmol) Diethylamin umgesetzt. Dann wurde 4,5 h bei RT gerührt, i. Vak. eingeeengt, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit 0,5 N

NaOH geschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde die CH_2Cl_2 -Schicht i. Vak. eingedampft. Farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 151°C , Ausb. 0,61 g (85,4 %).

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$

Ber. C 63,49 H 7,01 N 11,69 Molmasse 359,42

Gef. C 63,52 H 7,05 N 11,66 Molmasse 359 (ms)

IR (KBr): 3210, 2840, 2230, 1705, 1680, 1060 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 253 (4,32), 331\text{ nm} (3,53)$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.13 (t, J = 7 Hz, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.76 (q, J = 7 Hz, 4H), 3.31 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.20 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 11.22 (s-breit, 1H, H/D-Tausch).

1,2,3,7-Tetrahydro-7-methoxy-8,9-dimethyl-2-oxo-5H-pyrano
[3,4,5-ef]-[1,4]benzodiazepin-10-carbonitril (144)

Eine Lösung aus 3,67 g (10 mmol) 141, 25 ml Aceton, 10 ml CH_2Cl_2 und 100 ml flüssigem Ammoniak wurde 7 h bei -40°C bis -50°C gehalten. Über Nacht ließ man den Ammoniak abdampfen. Dann wurde mit H_2O versetzt, mit CH_2Cl_2 extrahiert, die CH_2Cl_2 -Phasen getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. verjagt. Farblose Kristalle (CH_3OH), Schmp. $183\text{--}184^\circ\text{C}$, Ausb. 1,10 g (38,6 %).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$

Ber. C 63,15 H 5,30 N 14,73 Molmasse 285,30

Gef. C 63,20 H 5,29 N 14,68 Molmasse 285 (ms)

IR (KBr): 3220, 2840, 2235, 1700, 1640, 1075 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 253 (4,18), 329 \text{ nm} (3,57)$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.32 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.10 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 14 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 8.52 (s-breit, 1H, H/D-Tausch).

5-Amino-4-hydroxy-1-methoxy-7,8-dimethyl-6-isochromancarbo-
nitril (149)

a) Zu 3,0 g (12,2 mmol) 52 in 220 ml THF und 70 ml Methanol wurden portionsweise 1,35 g NaBH_4 gegeben. Nach Zugabe von 120 ml H_2O wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und dann i. Vak. abgedampft. Farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. $199-200^\circ\text{C}$, Ausb. 2,56 g (84,6 %).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

Ber. C 62,89 H 6,50 N 11,28 Molmasse 248,28

Gef. C 62,97 H 6,49 N 11,30 Molmasse 248 (ms)

IR (KBr): 3440, 3360, 3250, 2830, 2220, 1645, 1045 cm^{-1} .

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 253 (3,82), 336 \text{ nm} (3,76)$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.03 (s, 3H), 2.06 (d, J = 10,5 Hz, 1H, H/D-Tausch), 2.38 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.83 (dd, J = 11/10 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 11/6.5 Hz, 1H), 4.54-5.10 (m, 1H), 5.19 (s-breit, 2H, H/D-Tausch), 5.37 (s, 1H).

b) LiAlH_4 -Reduktion von 0,49 g (2 mmol) 52 in 35 ml THF lieferte 0,34 g (68,8 %) 149. Beweis der Identität durch Mischschmelzpunkt, Spektrenvergleich und Dünnschichtchromatographie.

5-Amino-1-hydroxy-7,8-dimethyl-4-oxo-6-isochromancarbonitril
(152)

a) 0,49 g (2 mmol) 52 wurden in 40 ml Dioxan und 25 ml 1 proz. HCl auf 80°C erhitzt. Nach 4 h wurde mit H₂O verdünnt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingeeengt und der Rückstand umkristallisiert. Gelbe Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 181°C (Z), Ausb. 0,28 g (60,6 %).



Ber. C 62,06 H 5,21 N 12,06 Molmasse 232,24

Gef. C 62,12 H 5,17 N 12,03 Molmasse 232 (ms)

IR (KBr): 3430, 3320, 2220, 1665, 1615, 1050 cm⁻¹.

UV (CHCl₃): λ_{max}(log ε) = 256 (4,21), 381 (4,00), 388 nm (4,01).

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 2.12 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.10 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 17 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6 Hz, 1H, H/D-Tausch), 7.62 (s-breit, 2H, H/D-Tausch).

b) In eine Suspension aus 0,49 g (2 mmol) 52, 1,0 g wasserfreiem Na₂CO₃ und 30 ml CH₂Cl₂ ließ man unter N₂ 0,43 g (3,5 mmol) Acetylbromid in 15 ml CH₂Cl₂ langsam zutropfen. Nach 6 h wurde H₂O zugesetzt, Die organische Schicht abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. abgedampft. Gelbe Kristalle (Ethylacetat), Ausb. 0,22 g (47,6 %).

Durch Spektrenvergleich und Dünnschichtchromatographie ließ sich die Identität der nach den Vorschriften a) und b) hergestellten Substanzen beweisen.

2,3,8,8a-Tetrahydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7(6H)-
on-ethylenacetal (162)

2,56 g (20 mmol) 24, 3,10 g (50 mmol) 1,2-Ethandiol, eine Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure und 40 ml Benzol wurden 75 min. am Wasserabscheider erhitzt. Die Benzolphase wurde zweimal mit 2 proz. NaOH und dann achtmal mit H₂O ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Extrakte wurden anschließend mit CH₂Cl₂ reextrahiert, die CH₂Cl₂-Phasen getrocknet (K₂CO₃), einrotiert und destilliert. Das Destillat (Sdp._{0,01} 90-94°C) erstarrte zu einem farblosen Feststoff, der sich aus Et₂O umkristallisieren ließ. Farblose Kristalle (Et₂O), Schmp. 56-56,5°C, Ausb. 2,31 g (57,2 %).

C₉H₁₄O₅

Ber. C 53,46 H 6,98 Molmasse 202,21

Gef. C 53,31 H 6,80 Molmasse 202 (ms)

IR (KBr): 2960, 1100, 1070 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.93 (dd, J = 14/5 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 14/6/2 Hz, 1H), 3.24-4.38 (m, 11H), 4.69 (d, J = 2 Hz, 1H).

2,3,8,8a-Tetrahydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7(6H)-
on (165)

4,04 g (20 mmol) 162 wurden in 40 ml Ameisensäure (98-100 %) 6 h bei RT gerührt. Dann wurde mit 120 ml H₂O verdünnt und mit CH₂Cl₂ extrahiert (10 x). Die CH₂Cl₂-Phasen wurden noch zweimal mit je 100 ml 5 proz. NaHCO₃ gewaschen, getrocknet

(K_2CO_3) und i. Vak. eingeengt. Durch schonende Hochvakuumdestillation (die Bad-Temperatur darf $50^{\circ}C$ nicht übersteigen) wurde das Nebenprodukt Ethylendiiformiat abgetrennt (Sdp. $_{0,05}$ $26^{\circ}C$) und der Rückstand zur Kristallisation gebracht. Farblose Kristalle (Et_2O), Schmp. $67-67,5^{\circ}C$, Ausb. 1,56 g (49,3 %).



Ber. C 53,16 H 6,37 Molmasse 158,15

Gef. C 53,10 H 6,32 Molmasse 158 (ms)

IR (KBr): 2910, 1720, 1100, 1080 cm^{-1} .

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.69 (d, J = 4 Hz, 2H), 3.40-4.34 (m, 5H), 4.15 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 2 Hz, 1H)

5,6-Dihydro-5-(2-hydroxyethylthio)-6-methoxy-2H-pyran-3(4H)-on (168)

1,28 g (10 mmol) 24 und 0,78 g (10 mmol) 2-Mercaptoethanol wurden in 50 ml Chloroform gelöst und mit 2 Tropfen Pyrrolidin versetzt. Nach 8 h wurde das Lösungsmittel i. Vak. verjagt. Zurück blieb ein farbloses Öl, das sauber genug für Folgereaktionen war. Für die analytischen Daten wurde eine Probe destilliert. Farbloses Öl, Sdp. $_{0,1}$ $40-65^{\circ}C$, Ausb. 2,06 g (100 %) (undestilliert).



Ber. C 46,59 H 6,84 S 15,54 Molmasse 206,26

Gef. C 46,71 H 6,73 S 15,48 Molmasse 206 (ms)

IR (Film): 3450, 2840, 1730, 1070 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.46-3.12 (m, 5H, davon 1H H/D-Tausch), 3.12-3.41 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.80 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 4 Hz, 1H).

cis- und trans- 2,3,8,8a-Tetrahydro-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]oxathiin-7(6H)-on (cis 169 und trans 169)

In eine Lösung aus 2,06 g (10 mmol) 168 in 100 ml THF wurde 5 min. lang kräftig HCl- Gas eingeleitet, wobei mit kaltem H_2O gekühlt wurde. Nach 1 h bei RT wurde der Ansatz auf 100 g Eis gegossen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die CH_2Cl_2 - Schicht wurde mit 100 ml 5 proz. NaHCO_3 gewaschen, getrocknet (K_2CO_3) und i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde am Chromatotron aufgetrennt (4 mm- Platte; LM = Petrolether : Ethylacetat = 8 : 2; Fraktionen zu 20 ml). Zunächst wurde das cis- Isomer, dann das trans- Isomer eluiert.

cis 169: Farblose Kristalle (iPr_2O), Schmp. 67°C , Ausb. 0,25 g (14,4 %).

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$

Ber. C 48,26 H 5,79 S 18,40 Molmasse 174,21

Gef. C 48,22 H 5,73 S 18,45 Molmasse 174 (ms)

IR (KBr): 1715, 1065 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.23 (dt, J = 15/2.5 Hz, 1H), 2.62-3.33 (m, 4H), 3.73-4.69 (m, 2H), 3.93 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.20 (s-breit, 1H).

trans 169: Farblose Kristalle (iPr_2O), Schmp. 80°C , Ausb. 0,33 g (19,0 %).



Ber. C 48,26 H 5,79 S 18,40 Molmasse 174,21

Gef. C 48,23 H 5,75 S 18,53 Molmasse 174 (ms)

IR (KBr): 1725, 1095, 1070 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 2.15–3.41 (m, 5H), 4.00 (ddd, J = 12/12/2 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.49 (ddd, J = 12/4/2 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 8 Hz, 1H).

Isomerisierung von cis 169 und trans 169

a) 20 mg (0,11 mmol) cis 169, 1 Körnchen p-Toluolsulfonsäure und 3 ml Benzol wurden 6 h rückfließend erhitzt. Zur Beobachtung der Isomerisierung wurde stündlich ein Dünnschichtchromatogramm angefertigt (LM = CH_2Cl_2 : Ethylacetat = 9 : 1; Detektion: Vanillin / H_2SO_4).

b) 90 mg (0,52 mmol) trans 169, 20 mg p-Toluolsulfonsäure und 10 ml Benzol wurden rückfließend erhitzt. Durch stündliche Dünnschichtchromatographie (LM und Detektion wie oben) wurde die Gleichgewichtseinstellung überwacht. Nach 6 h wurde mit 2 ml 2N NaOH gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und einrotiert. An Hand der Signale der acetalischen Protonen im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) wurde das cis / trans- Isomerenverhältnis bestimmt: δ (ppm) = 4.78 (d, J = 8 Hz, 0.06H), 5.20 (d, J = 1 Hz, 0.94H).

4a,5,6,7,8,8a,9a,10a-Octahydro-cis-4a-transoid-4a,10a-trans-10a-2H-1,9,10-trioxaanthracen-3(4H)-on-1,2-cyclohexylenacetal (171) und

4a,5,6,7,8,8a,9a,10a-Octahydro-cis-4a-cisoid-4a,10a-trans-10a-2H-1,9,10-trioxaanthracen-3(4H)-on-1,2-cyclohexylenacetal (172)

1,28 g (10 mmol) 24, 2,44 g (21 mmol) trans-1,2-Cyclohexandiol, 1 Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure und 40 ml Benzol wurden 90 min. am Wasserabscheider erhitzt. Dann wurde einrotiert und die beiden Produkte chromatographisch getrennt (Flash-Chromatographie; Säulendurchmesser = 5 cm; LM = Petrolether : Ethylacetat = 9 : 1; Fraktionen zu 20 ml). Zuerst wurde 171, dann 172 eluiert.

171: Farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 182-183°C, Ausb. 0,75 g (24,2 %).

$C_{17}H_{26}O_5$

Ber. C 65,78 H 8,44 Molmasse 310,39

Gef. C 65,87 H 8,38 Molmasse 310 (ms)

IR (KBr): 2950, 1090 cm^{-1} .

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.07-2.83 (m, 18H), 3.04-4.37 (m, 7H), 5.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H).

172: Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 112-113°C, Ausb. 1,18 g (38,1 %).

$C_{17}H_{26}O_5$

Ber. C 65,78 H 8,44 Molmasse 310,39

Gef. C 65,62 H 8,42 Molmasse 310 (ms)

IR (KBr): 2940, 1120 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.09-2.58 (m, 18H), 3.00-4.26 (m, 7H), 4.76 (d, J = 0.5 Hz, 1H).

4a,5,6,7,8,8a,9a,10a-Octahydro-cis-4a-transoid-4a,10a-trans-10a-2H-1,9,10-trioxaanthracen-3(4H)-on (173)

1,21 g (3,9 mmol) 171 wurden in 10 ml Ameisensäure 24 h gerührt. Dann wurde mit H_2O verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die CH_2Cl_2 -Extrakte wurden anschließend zweimal mit je 25 ml 5 proz. NaHCO_3 gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säulendurchmesser = 2,7 cm; Füllhöhe = 22 cm; LM = Petrolether : Ethylacetat = 8 : 2; Fraktionen zu 15 ml). Farblose Kristalle (iPr_2O), Schmp. 88-90°C, Ausb. 0,09 g (10,9 %).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$

Ber. C 62,25 H 7,60 Molmasse 212,25

Gef. C 62,30 H 7,60 Molmasse 212 (ms)

IR (KBr): 2950, 1730, 1090 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.77-2.24 (m, 8H), 2.71 (dd, J = 16/8 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 16/8 Hz, 1H), 3.18-3.63 (m, 2H), 3.87 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.31 (ddd, J = 8/8/3.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H).

4a,5,6,7,8,8a,9a,10a-Octahydro-cis-4a-cisoid-4a,10a-trans-10a-2H-1,9,10-trioxaanthracen-7'-on (174)

1,65 g (5,3 mmol) 172 wurden in 15 ml Ameisensäure 52 h gerührt. Dann wurden 50 ml H₂O zugegeben und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach zweimaligem Waschen mit je 25 ml 5 proz. NaHCO₃ wurden die CH₂Cl₂-Extrakte getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Säulendurchmesser = 2,7 cm; Füllhöhe = 21 cm; LM = Petrolether : Ethylacetat = 8 : 2; Fraktionen zu 15 ml). Farblose Kristalle (iPr₂O), Schmp. 117°C, Ausb. 0,18 g (16,1 %).

C₁₁H₁₆O₄

Ber. C 62,25 H 7,60 Molmasse 212,25

Gef. C 62,25 H 7,59 Molmasse 212 (ms)

IR (KBr): 2950, 1720, 1090 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.02-2.33 (m, 8H), 2.67 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.07-3.93 (m, 2H), 4.14 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.22 (td, J = 3.5/2.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H).

2,3,8,8a-Tetrahydro-2-methyl-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7(6H)-on-1,2-propylenacetal (177) und / oder

2,3,8,8a-Tetrahydro-3-methyl-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7(6H)-on-1,2-propylenacetal (177)

3,84 g (30 mmol) 24, 5,01 g (66 mmol) 1,2-Propandiol, 1 Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure und 55 ml Benzol wurden 2 h am Wasserabscheider erhitzt. Anschließend wurde Benzol abdestilliert und der Rückstand nach Halbieren jeweils säulenchromatographisch aufgetrennt (Säulendurchmesser = 4 cm; 300 g Kiesel-

gel; LM = CHCl_3 : Ethylacetat = 9 : 1; Fraktionen zu 20 ml).

1. Fraktion: Farbloses Öl, Sdp._{0,01} 82-122°C, Ausb. 2,30 g (33,3 %).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5$

Ber. C 57,38 H 7,88 Molmasse 230,26

Gef. C 57,32 H 7,82 Molmasse 230 (ms)

IR (Film): 2980, 1070 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.93-1.45 (m, 6H), 1.71-2.87 (m, 2H), 3.17-4.61 (m, 9H), 4.83-5.07 (2d, je J = 3 Hz, zusammen 1H).

2. Fraktion: Farbloses Öl, Sdp._{0,01} 82-122°C, Ausb. 3,71 g (53,8 %).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5$

Ber. C 57,38 H 7,88 Molmasse 230,26

Gef. C 57,40 H 7,69 Molmasse 230 (ms)

IR (Film): 2980, 1085 cm^{-1} .

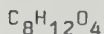
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.91-1.47 (m, 6H), 1.89-2.24 (m, 2H), 3.08-4.56 (m, 9H), 4.69 (d, J = 3 Hz, 1H).

2,3,8,8a-Tetrahydro-2-methyl-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7(6H)-on (178) und / oder

2,3,8,8a-Tetrahydro-3-methyl-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7(6H)-on (178)

1) 2,30 g (10 mmol) 177 (1. Fraktion) wurden in 20 ml Ameisensäure 24 h gerührt. Dann wurde H_2O zugesetzt und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die CH_2Cl_2 -Extrakte wurden mit 5 proz. NaHCO_3 gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet, einrotiert und schließlich

fraktioniert destilliert. Zunächst ließ sich 1,2-Propylen-diformiat abtrennen (Sdp._{0,1} 24-27°C), anschließend ging 178 über. Farbloses Öl, Sdp._{0,1} 70-75°C, Ausb. 0,05 g (2,9 %).



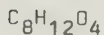
Ber. C 55,81 H 7,02 Molmasse 172,18

Gef. C 55,72 H 7,00 Molmasse 172 (ms)

IR (Film): 2990, 1735, 1085 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.01-1.34 (m, 3H), 2.67-3.00 (m, 2H), 3.19-4.59 (m, 6H), 4.99-5.24 (2d, je J = 3 Hz, zusammen 1H).

2) Nach der unter 1) angegebenen Vorschrift ließen sich auch 3,59 g (15,6 mmol) 177 (2. Fraktion) und 30 ml Ameisensäure umsetzen. Farbloses Öl, Sdp._{0,1} 77-108°C, Ausb. 0,69 g (25,7 %).



Ber. C 55,81 H 7,02 Molmasse 172,18

Gef. C 55,73 H 7,13 Molmasse 172 (ms)

IR (Film): 2990, 1735, 1100 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.88-1.37 (m, 3H), 2.67 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.16-4.24 (m, 4H), 4.15 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 2 Hz, 1H).

4a,10a-Dihydro-cis-2H-pyrano[2,3-b]-[1,4]benzoxathiin-3(4H)-on (186)

0,77 g (6 mmol) 24, 0,75 g (6 mmol) 2-Mercaptophenol, 15 Tropfen Triethylamin und 15 ml THF wurden 20 h gerührt. Dann wurde einrotiert, der Rückstand in 250 ml Benzol aufgenommen, mit 250 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 5 h rückfließend erhitzt. Es wurde i. Vak. eingeengt und rotations- chromat-

graphisch gereinigt (Chromatotron; 4 mm- Platte; LM = Petrol-
ether : Ethylacetat = 9 : 1; Fraktionen zu 20 ml). Farblose
Kristalle (iPr_2O), Schmp. $108-110^{\circ}C$, Ausb. 0,07 g (5,24 %).



Ber. C 59,44 H 4,53 S 14,42 Molmasse 222,26

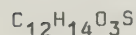
Gef. C 59,40 H 4,57 S 15,04 Molmasse 222 (ms)

IR (KBr): 2895, 1730, 1215, 1055 cm^{-1} .

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.62 (dd, $J = 17/10.5\text{ Hz}$, 1H), 2.97
(dd, $J = 17/6\text{ Hz}$, 1H), 3.62 (ddd, $J = 10.5/6/2\text{ Hz}$, 1H), 4.07
(d, $J = 17\text{ Hz}$, 1H), 4.51 (d, $J = 17\text{ Hz}$, 1H), 5.75 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H),
6.74-7.34 (m, 4H).

5,6-Dihydro-6-methoxy-5-phenylthio-2H-pyran-3(4H)-on (188)

1,28 g (10 mmol) 24, 1,10 g (10 mmol) Thiophenol und 20 ml
 CH_2Cl_2 wurden unter N_2 mit 10 Tropfen Pyrrolidin versetzt.
Nach 5 h wurde i. Vak. fraktioniert destilliert. Farbloses
Öl, Sdp. $0,03\text{ }93-97^{\circ}C$, Ausb. 1,43 g (60,0 %).



Ber. C 60,48 H 5,92 S 13,45 Molmasse 238,30

Gef. C 60,49 H 5,91 S 13,09 Molmasse 238 (ms)

IR (Film): 2840, 1730, 1060 cm^{-1} .

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.54 (dd, $J = 16/7\text{ Hz}$, 1H), 2.93
(dd, $J = 16/5\text{ Hz}$, 1H), 3.37-3.70 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.87
(d, $J = 17.5\text{ Hz}$, 1H), 4.23 (d, $J = 17.5\text{ Hz}$, 1H), 4.89 (d, $J =$
3.5 Hz, 1H), 7.21-7.67 (m, 5H).

2,3,4a,10,11,11a-Hexahydro-cis-[1,4] dioxino[2,3-b]-4-oxa-9-
azafluoren (193)

Unter N₂ wurden zu 1,11 g (7 mmol) 165 in 9 ml Eisessig langsam 0,76 g (7 mmol) Phenylhydrazin gegeben, wobei anfangs mit Eiswasser gekühlt wurde. Der Ansatz wurde 20 h bei RT gerührt, dann mit H₂O verdünnt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Extrakte wurden über K₂CO₃ getrocknet, einrotiert und der Rückstand über eine Kieselgelsäule filtriert (50 g Kieselgel; LM = CH₂Cl₂). Farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 204-205°C (Z), Ausb. 0,30 g (18,6 %).

C₁₃H₁₃NO₃

Ber. C 67,52 H 5,67 N 6,06 Molmasse 231,25

Gef. C 67,55 H 5,72 N 5,98 Molmasse 231 (ms)

IR (KBr): 3360, 2960, 1630, 1080 cm⁻¹.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 2.71 (dd, J = 18/2 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 18/6 Hz, 1H), 3.35-4.50 (m, 5H), 5.25 (s-breit, 1H), 6.71-7.77 (m, 4H), 10.37 (s-breit, 1H, H/D-Tausch).

2,3,6,12b-Tetrahydro-cis-4aH-[1,4] dioxino[2,3-c]-2-oxa-9-
azaanthracen (194)

Unter N₂ wurde einer siedenden Lösung aus 0,61 g (5 mmol) 2-Aminobenzaldehyd, 1 ml 4 proz. methanolischer KOH und 10 ml Methanol solange portionsweise 165 (insgesamt 2,03 g (12,8 mmol)) zugesetzt, bis dünnschichtchromatographisch 2-Aminobenzaldehyd nicht mehr nachweisbar war (Reaktionszeit ca. 12 h). Dann wurde mit H₂O verdünnt, mit CH₂Cl₂ extrahiert, getrocknet

(Na₂SO₄), einrotiert und umkristallisiert (Aktivkohle). Farblose Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 142-143⁰C, Ausb. 0,33 g (27,2 %).

C₁₄H₁₃NO₃

Ber. C 69,12 H 5,39 N 5,76 Molmasse 243,26

Gef. C 69,22 H 5,40 N 5,65 Molmasse 243 (ms)

IR (KBr): 2910, 1095 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.63-4.43 (m, 4H), 4.87 (s-breit, 1H), 4.99 (d, J = 19 Hz, 1H), 5.27 (s-breit, 1H), 5.35 (d, J = 19 Hz, 1H), 7.39-8.22 (m, 4H), 8.35 (s, 1H).

N-(2,3,8,8a-Tetrahydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7-yl)-morpholin (Δ⁶-195 A) im Gemisch mit N-(2,3,6,8a-Tetrahydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7-yl)-morpholin (Δ⁷-195 A)

Unter N₂ wurden 3,16 g (20 mmol) 165, 2,0 g (23 mmol) Morpholin und 40 ml Benzol am Wasserabscheider erhitzt. Nach 9 h wurde abdestilliert und vom Rückstand ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen (roh ¹H-NMR). Anschließend wurde umkristallisiert. Farblose Kristalle (iPr₂O), Schmp. 121⁰C, Ausb. 3,68 g (81,1 %).

C₁₁H₁₇NO₄

Ber. C 58,14 H 7,54 N 6,16 Molmasse 227,26

Gef. C 58,16 H 7,37 N 6,20 Molmasse 227 (ms)

IR (KBr): 2960, 1640, 1115 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.92-3.05 (m, 6x0.64H+4x0.36H), 3.37-4.60 (m, 9x0.64H+11x0.36H), 4.73 (m, 2x0.36H, Δ⁷-Isomer), 4.92 (s-breit, 0.64H, Δ⁶-Isomer), 6.04 (s-breit, 0.64H, Δ⁶-Isomer)

N-(2,3,8,8a-Tetrahydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7-yl)-pyrrolidin (Δ^6 -195 B) im Gemisch mit N-(2,3,6,8a-Tetrahydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7-yl)-pyrrolidin (Δ^7 -195 B)

Unter N_2 wurden 0,95 g (6 mmol) 165, 0,52 g (7,3 mmol) Pyrrolidin und 35 ml Benzol 2,5 h am Wasserabscheider erhitzt. Dann wurde abdestilliert, ein ^1H -NMR- Spektrum aufgenommen (roh ^1H -NMR) und umkristallisiert. Farblose Kristalle (iPr_2O), Schmp. 86-87°C, Ausb. 0,94 g (74,0 %).

$C_{11}H_{17}NO_3$

Ber. C 62,62 H 8,12 N 6,64 Molmasse 211,26

Gef. C 62,88 H 7,87 N 6,53 Molmasse 211 (ms)

IR (KBr): 2840, 1630, 1100 cm^{-1} .

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.69-2.15 (m, 6x0.05H+4x0.95H), 2.90-3.35 (m, 4x0.05H+4x0.95H), 3.39-4.64 (m, 5x0.05H+7x0.95H), 4.20 (s-breit, 0.95H, Δ^7 -Isomer), 4.77 (s-breit, 0.05H+0.95H), 5.87 (m, 0.05H, Δ^6 -Isomer).

N-(2,3,8,8a-Tetrahydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7-yl)-piperidin (Δ^6 -195 C) im Gemisch mit N-(2,3,6,8a-Tetrahydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7-yl)-piperidin (Δ^7 -195 C)

Unter N_2 wurden 0,95 g (6 mmol) 165, 0,62 g (7,3 mmol) Piperidin und 35 ml Benzol 6,5 h am Wasserabscheider erhitzt. Dann wurde einrotiert, ein ^1H -NMR- Spektrum angefertigt (roh ^1H -NMR) und umkristallisiert. Farblose Kristalle (iPr_2O), Schmp. 54-57°C, Ausb. 0,18 g (13,3 %).

$C_{12}H_{19}NO_3$

Ber. C 63,98 H 8,50 N 6,22 Molmasse 225,29

Gef. C 64,32 H 8,50 N 5,88 Molmasse 225 (ms)

IR (KBr): 2930, 1635, 1130 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.23-1.79 (m, 6x0.59H+6x0.41H),
1.97 (dd, $J = 17/2$ Hz, 0.59H), 2.42-3.06 (m, 5x0.59H+4x0.41H),
3.40-4.57 (m, 5x0.59H+7x0.41H), 4.69 (s-breit, 0.41H, Δ^7 -Isomer),
4.75 (s-breit, 0.41H, Δ^7 -Isomer), 4.93 (s-breit, 0.59H, Δ^6 -Isomer),
6.06 (s-breit, 0.59H, Δ^6 -Isomer).

N-(2,3,6,8a-Tetrahydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7-yl)-
azepan (Δ^7 -195 D)

Unter N_2 wurden 0,95 g (6 mmol) 165, 1,19 g (12 mmol) Azepan
und 35 ml Benzol 4 h am Wasserabscheider erhitzt. Dann wurde
abdestilliert, ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen (roh $^1\text{H-NMR}$)
und durch Anreiben mit wenig iPr_2O zur Kristallisation ge-
bracht. Blaßgelbe Kristalle (iPr_2O), Schmp. ca. 25°C , Ausb.
0,13 g (9,1 %).

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

Ber. C 65,25 H 8,84 N 5,85 Molmasse 239,31

Gef. C 64,98 H 8,71 N 6,25 Molmasse 239 (ms)

IR (CCl_4): 2920, 1625, 1105, 1100 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.29-1.94 (m, 8H), 2.79-3.36 (m, 4H),
3.44-4.18 (m, 5H), 4.34 (s-breit, 1H), 4.37 (d, $J = 14$ Hz, 1H),
4.67 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H).

Methyl-2,3,4a,4b,5,8a,9,10a-octahydro-8a-hydroxy-5-phenyl-
1,4,8,10-tetraoxaphenanthren-7-carboxylat (197)

Unter N₂ wurden 0,95 g (5 mmol) Benzylidenbrenztraubensäuremethylester in 20 ml Toluol auf -20°C abgekühlt und langsam mit 1,10 g (5,2 mmol) Δ⁷-195 B in 20 ml Toluol versetzt. Es wurde 20 h bei tiefer Temperatur (-10°C bis -20°C) gerührt, dann i. Vak. abgedampft und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Säulendurchmesser = 2,7 cm; Füllhöhe = 25 cm; LM = CH₂Cl₂ : Ethylacetat = 85 : 15; Fraktionen zu 20 ml). Farblose Kristalle (iPr₂O), Schmp. 154-156°C, Ausb. 0,53 g (30,5 %).

C₁₈H₂₀O₇

Ber. C 62,06 H 5,79 Molmasse 348,35

Gef. C 62,13 H 5,80 Molmasse 348 (ms)

IR (KBr): 3500, 2890, 1725, 1640, 1125, 1100 cm⁻¹.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 1.88-2.82 (m, 2H), 3.14-4.21

(m, 7H), 3.75 (s, 3H), 4.84 (d, J = 3 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H, -H/D-Tausch), 7.32 (s, 5H).

Methyl-2,3,4a,8,8a,9a,10,10a-octahydro-10a-morpholino-8-phenyl-
1,4,5,9-tetraoxaanthracen-6-carboxylat (198)

Unter N₂ lieÖ man langsam 1,25 g (5,5 mmol) 195 A und 30 ml Methanol zu 0,66 g (3,5 mmol) Benzylidenbrenztraubensäuremethylester in 9 ml Methanol tropfen, wobei mit Eis / Kochsalz geköhlt wurde (ca. -15°C). Nach 20 h bei -15°C bis -20°C wurde mit H₂O verdünnt, mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet, einrotiert und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Chromatotron; 4 mm- Platte; LM = CH₂Cl₂ : Ethylacetat = 9 : 1; Fraktionen zu 10 ml). Farblose Kristalle (iPr₂O), Schmp. 145-146°C, Ausb. 0,59 g (40,8 %).

C₂₂H₂₇NO₇

Ber. C 63,30 H 6,52 N 3,36 Molmasse 417,46

Gef. C 63,32 H 6,49 N 3,37 Molmasse 417 (ms)

IR (KBr): 2960, 1720, 1660, 1090 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.80-2.95 (m, 6H), 2.95-3.32 (m, 4H), 3.32-4.33 (m, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.65 (s-breit, 1H), 5.00 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.42 (zentr. m, 5H).

2,3,6,8a-Tetrahydro-7-trimethylsilyloxy-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-
[1,4]dioxin (Δ^7 -202) im Gemisch mit 2,3,8,8a-Tetrahydro-7-
trimethylsilyloxy-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin (Δ^6 -202)

Unter N_2 wurden 1,58 g (10 mmol) 165, 3,34 ml (25 mmol) Chlor-trimethylsilan, 3,82 ml (27,5 mmol) Triethylamin und 20 ml Dimethylformamid 70 h rückfließend erhitzt. Dann wurde sechsmal mit 15 ml Pentan extrahiert, die Pentanphasen zweimal mit H_2O gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), einrotiert und schließlich i. Vak. destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0,02} 54-56°C, Ausb. 1,28 g (55,7 %). An Hand der Olefinprotonensignale im ^1H -NMR- Spektrum ($CDCl_3$) wurde die $\Delta^6:\Delta^7$ - Isomerenverteilung bestimmt: δ (ppm) = 4.76-5.19 (m, 1.50H, Olefinproton des Δ^7 - Isomeren + acetalische Protonen beider Isomere), 6.33 (m, 0.50H, Δ^6 - Isomer).

2,3,6,8a-Tetrahydro-7-trimethylsilyloxy-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-
[1,4]dioxin (Δ^7 -202)

Unter N_2 wurden 4,74 g (30 mmol) 165, 10,05 ml (75 mmol) Chlortrimethylsilan, 11,48 ml (82,5 mmol) Triethylamin und 40 ml THF rückfließend erhitzt. Nach 66 h wurden die flüchtigen Bestandteile (THF, Chlortrimethylsilan, Triethylamin) i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde mit 50 ml Pentan versetzt, filtriert und i. Vak. fraktioniert destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp._{0,05} 70-75°C, Ausb. 5,26 g (76,2 %).

$C_{10}H_{18}O_4Si$

Ber. C 52,15 H 7,88 Molmasse 230,34

Gef. C 52,15 H 7,88 Molmasse 230 (ms)

IR (Film): 2960, 1670, 1100 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.25 (s, 9H), 3.46–4.54 (m, 7H), 4.83 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.03 (dt, J = 5/1 Hz, 1H).

2,3,8,8a-Tetrahydro-8-(4-nitrobenzyliden)-cis-4aH-pyrano
[2,3-b]-[1,4]dioxin-7(6H)-on (205)

Unter N_2 wurden 0,153 g (0,585 mmol) wasserfreies Tetrabutylammonium-fluorid in 22 ml THF auf -78°C abgekühlt. Parallel aus zwei Spritzen wurden langsam 2,30 g (10 mmol) Δ^7 -202 und 3,10 g (20,5 mmol) p-Nitrobenzaldehyd in 20 ml THF zugetropft. Dann wurde 3 h bei -78°C und 1 h bei -30°C bis -40°C gerührt. Nach Zugabe von 100 ml CH_2Cl_2 wurde zweimal mit H_2O gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde mit 18 ml Methanol und 2 ml 1N HCl 10 min. kräftig gerührt. Es wurde mit 20 ml H_2O verdünnt, mit CH_2Cl_2 extrahiert, die CH_2Cl_2 -Schicht getrocknet (Na_2SO_4) und einrotiert. Blaugelbe Kristalle (Ethylacetat), Schmp. 183°C (Z), Ausb. 0,26 g (8,9 %).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_6$

Ber. C 57,73 H 4,50 N 4,81 Molmasse 291,26

Gef. C 57,53 H 4,78 N 4,71 Molmasse 291 (ms)

IR (KBr): 1695, 1520, 1350, 1100 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 3.43–4.34 (m, 4H), 4.49 (s-breit, 2H), 4.57 (d, J = 1 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.54 (d, J = 9 Hz, 2H).

Perhydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7-ol (206 A im
Gemisch mit 206 B)

3,16 g (20 mmol) 165 wurden in 30 ml Methanol mit 0,50 g NaBH_4 versetzt. Nach 3 h wurde mit 20 ml H_2O verdünnt, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt (10 x), getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. fraktioniert destilliert. Das farblose Destillat ($\text{Sdp.}_{0,04}$ 120-130°C) kristallisierte in der Kälte. Farblose Kristalle, Schmp. 41-42°C, Ausb. 2,90 g (90,6 %).



Ber. C 52,49 H 7,55 Molmasse 160,17

Gef. C 52,50 H 7,54 Molmasse 160 (ms)

IR (Film): 3500, 2880, 1050 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.57-2.46 (m, 2H), 2.89 (d, J = 4.5 Hz, 0.21H, H/D-Tausch), 3.25-4.53 (m, 8.79H; nach H/D-Tausch: m, 8H), 4.65 (s-breit, 1H).

Im 1. Drittel des Destillats ($\text{Sdp.}_{0,04}$ 120-124°C) war 206 A angereichert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.86 (dt, J = 16/3.5 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 16/2.5 Hz, 1H); alle übrigen Absorptionen wie oben.

N-Methyl-N-(perhydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7-yl)-
amin (208a)

Unter N_2 wurden 4,05 g (60 mmol) Methylamin-hydrochlorid in 35 ml Methanol nacheinander mit 8,4 ml (60 mmol) Triethylamin, 1,58 g (10 mmol) 165 und 0,7 g NaBH_3CN versetzt. Nach 4 d wurde mit konz. HCl angesäuert und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt (3 x). Die wäßrige Phase wurde anschließend mit konz.

NaOH alkalisch gemacht und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die über Na_2SO_4 getrockneten CH_2Cl_2 - Extrakte wurden i. Vak. eingeeengt und der Rückstand schließlich am Kugelrohr destilliert. Farbloses Öl, Sdp._{0,05} 230°C, Ausb. 0,22 g (12,7 %).



Ber. C 55,47 H 8,73 N 8,09 Molmasse 173,21

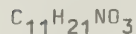
Gef. C 55,17 H 8,61 N 8,24 Molmasse 173 (ms)

IR (Film): 3320, 2860, 1110, 1070 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1.78-2.60 (m, 2H), 2.18 (s, 1H, H/D-Tausch), 2.49 (s, 3H), 2.75-3.33 (m, 1H), 3.36-4.45 (m, 7H), 4.65 (s-breit, 1H).

N,N-Diethyl-N-(perhydro-cis-4aH-pyrano [2,3-b]-[1,4]dioxin-7-yl)-amin (208b)

Unter N_2 wurde eine Lösung aus 1,58 g (10 mmol) 165, 4,38 g (60 mmol) Diethylamin und 25 ml Methanol nacheinander mit 8 ml 2,5 molarer methanolischer HCl, 0,7 g NaBH_3CN und 1 g Molekularsieb 3 Å versetzt. Nach 6 d wurde mit konz. HCl angesäuert und mit CH_2Cl_2 geschüttelt. Die H_2O - Schicht wurde dann mit 2 N NaOH alkalisiert und wiederum mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die CH_2Cl_2 - Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4), zunächst im Wasserstrahlvakuum eingeeengt und schließlich im Hochvakuum zweimal destilliert. Farbloses Öl, Sdp._{0,05} 190-220°C, Ausb. 0,73 g (34,0 %).



Ber. C 61,37 H 9,83 N 6,51 Molmasse 215,29

Gef. C 62,45 H 9,75 N 5,52 Molmasse 215 (ms)

IR (Film): 2970, 1075 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.06 (t, J = 7 Hz, 6H), 1.58-2.26 (m, 2H), 2.43-2.90 (2q, J = 7 Hz, 4H), 3.01-4.47 (m, 8H), 4.63 (d, J = 3 Hz) und 4.88 (d, J = 3 Hz) (zusammen 1H).

1-Methyl-4-(perhydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7-yl)-piperazin (208c)

Unter N_2 wurde eine Lösung aus 5,0 g (50 mmol) 1-Methylpiperazin in 15 ml Methanol mit ca. 16 ml 4 molarer methanolischer HCl auf pH 6 eingestellt. Dann wurden 1,58 g (10 mmol) 165, 0,5 g NaBH_3CN und 1 g Molekularsieb 3 A zugegeben und 67 h gerührt. Es wurde mit konz. HCl angesäuert und mit CH_2Cl_2 dreimal geschüttelt. Die H_2O -Phase wurde mit 2 N NaOH alkalisiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurden die CH_2Cl_2 -Extrakte i. Vak. abgedampft und der Rückstand zweimal im Hochvakuum destilliert. Farbloses Öl, Sdp._{0,05} 200°C, Ausb. 0,51 g (21,1 %).

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$

Ber. C 59,48 H 9,15 N 11,56 Molmasse 242,32

Gef. C 58,56 H 8,85 N 12,19 Molmasse 242 (ms)

IR (Film): 2950, 1105 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.69-2.85 (m, 10H), 2.28 (s, 3H), 3.20-4.35 (m, 8H), 4.58 (s-breit) und 4.85 (d, J = 3 Hz) (zusammen 1H).

N-(Perhydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7-yl)-morpholin
(209 A)

1,59 g (7 mmol) 195 A wurden in 30 ml Methanol mit 1,14 g (30 mmol) NaBH_4 versetzt. Nach 6 h wurde der Ansatz auf ca. 10 ml eingeeengt, mit 2 N HCl angesäuert und mit CH_2Cl_2 geschüttelt. Die H_2O -Schicht wurde dann mit 2 N NaOH alkalisiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert (10 x). Die CH_2Cl_2 -Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4), i. Vak. abgedampft und der Rückstand rotations-chromatographisch gereinigt (Chromatotron; 4 mm-Platte; LM = Ethylacetat : Methanol = 9 : 1; Fraktionen zu 20 ml). Die Fraktionen 1-9 wurden gemeinsam einrotiert und am Kugelrohr destilliert. Farbloses Öl, Sdp._{0,05} 220°C, Ausb. 0,37 g (23,1 %).

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4$

Ber. C 57,63 H 8,35 N 6,11 Molmasse 229,28

Gef. C 57,68 H 7,97 N 6,45 Molmasse 229 (ms)

IR (Film): 2960, 1125 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.77-2.43 (m, 2H), 2.43-2.86 (m, 5H), 3.29-4.17 (m, 11H), 4.87 (d, J = 3 Hz, 1H).

N-(Perhydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7-yl)-pyrrolidin
(209 B)

1,69 g (8 mmol) 195 B wurden in 25 ml Methanol mit 0,60 g (16 mmol) NaBH_4 reduziert. Nach 4 h wurde der Ansatz auf ca. 5 ml eingeeengt, mit 5 ml 1 N NaOH versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die CH_2Cl_2 -Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. verjagt und der Rückstand am Kugelrohr destilliert.

Das Destillat (Sdp._{0,07} 160°C) wurde chromatographisch gereinigt (Chromatotron; 4 mm- Platte; LM = Methanol : Ethylacetat = 7 : 3; Fraktionen zu 20 ml). Die Fraktionen 6-25 wurden zunächst einrotiert und dann erneut am Kugelrohr destilliert. Farbloses Öl, Sdp._{0,06} 190-200°C, Ausb. 0,33 g (19,4 %).



Ber. C 61,95 H 8,98 N 6,57 Molmasse 213,28

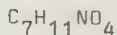
Gef. C 62,32 H 9,04 N 6,58 Molmasse 213 (ms)

IR (Film): 2960, 1110 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.59-2.83 (m, 11H), 3.30-4.19 (m, 7H), 4.92 (d, J = 3 Hz, 1H).

2,3,8,8a-Tetrahydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7(6H)-
on-oxim (210)

0,47 g (3 mmol) 165, 0,23 g (3,3 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 0,25 g (3 mmol) Natriumacetat wurden in 10 ml H₂O zunächst 5 h bei RT, dann 6 h bei 50°C gerührt. Anschließend wurde mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die CH₂Cl₂-Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. verjagt. Farblose Kristalle (iPr₂O), Schmp. 142-144°C, Ausb. 0,28 g (54,4 %).



Ber. C 48,55 H 6,40 N 8,09 Molmasse 173,17

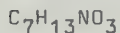
Gef. C 48,47 H 6,35 N 7,98 Molmasse 173 (ms)

IR (KBr): 3280, 1670, 1110, 1090 cm⁻¹.

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 2.33 (dd, J = 17/4 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 17/2 Hz, 1H), 3.33-4.49 (m, 7H), 4.83 (s-breit, 1H), 10.70 (s, 1H, H/D-Tausch).

Perhydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7-ylamin (211)

1,15 g (6,6 mmol) 210 wurden in 60 ml Et₂O und 20 ml CH₂Cl₂ portionsweise mit insgesamt 1,94 g LiAlH₄ versetzt. Nach 3 d wurde überschüssiges LiAlH₄ mit 1 ml H₂O zersetzt, danach mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, i. Vak. eingengt und der Rückstand am Kugelrohr destilliert. Das farblose Destillat (Sdp._{0,05} 145-150°C) erstarrte beim Stehenlassen. Farblose Kristalle, Schmp. 25°C, Ausb. 0,43 g (41,0 %).



Ber. C 52,82 H 8,23 N 8,80 Molmasse 159,18

Gef. C 52,63 H 8,53 N 8,68 Molmasse 159 (ms)

IR (Film): 3350, 2960, 1105, 1050 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.74-2.14 (m, 2H), 1.89 (s, 2H, H/D-Tausch), 2.73-3.07 (m, 1H), 3.38-4.52 (m, 7H), 4.67 (d, J = 1 Hz, 1H).

N-(Perhydro-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7-yl)-N¹-phenyl-harnstoff (212 A und 212 B)

Zu 0,23 g (1,4 mmol) 211 in 2 ml Ethanol wurden in einem Schwung 0,19 g (1,6 mmol) Phenylisocyanat gegeben. Nach 2,5 h wurde zunächst aus Ethanol, dann aus iPr₂O fraktioniert kristallisiert.

1. Kristallfraktion: Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 237°C, Ausb. 0,06 g (15,4 %).



Ber. C 60,42 H 6,52 N 10,07 Molmasse 278,31

Gef. C 60,46 H 6,51 N 10,03 Molmasse 278 (ms)

IR (KBr): 3340, 1645, 1080 cm^{-1} .

^1H -NMR (d_6 -DMSO) : δ (ppm) = 1.52-2.32 (m, 2H), 3.14-4.30 (m, 8H), 4.70 (s-breit, 1H), 6.10 (d, J = 7 Hz, 1H, H/D-Tausch), 6.80-7.72 (m, 5H), 8.42 (s, 1H, H/D-Tausch).

2. Kristallfraktion: Farblose Kristalle ($i\text{Pr}_2\text{O}$ / Ethylacetat), Schmp. 173°C , Ausb. 0,26 g (66,7 %).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$

Ber. C 60,42 H 6,52 N 10,07 Molmasse 278,31

Gef. C 60,47 H 6,53 N 10,01 Molmasse 278 (ms)

IR (KBr): 3370, 3270, 1650, 1045 cm^{-1} .

^1H -NMR (d_6 -DMSO) : δ (ppm) = 1.55-2.31 (m, 2H), 3.33-4.39 (m, 8H), 4.64 (s-breit, 1H), 6.38 (d, J = 9 Hz, 1H, H/D-Tausch), 6.75-7.65 (m, 5H), 9.01 (s, 1H, H/D-Tausch).

3.4.5.6-Tetrahydro-6-methoxy-3-piperidino-2H-pyran-3-carbonitril
(cis 216 und trans 216)

Unter N_2 wurden 0,85 ml konz. HCl in 3 ml H_2O mit 0,85 g (10 mmol) Piperidin neutralisiert und mit 1,30 g (10 mmol) 25 versetzt. Dann wurden 0,66 g (10 mmol) KCN in 4 ml H_2O unter heftigem Rühren zugetropft. Nach 21 h wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, getrocknet (Na_2SO_4), i. Vak. abgedampft und der ölige Rückstand mit wenig $i\text{Pr}_2\text{O}$ angelöst. Nach Anreiben mit einem Glasstab fielen farblose Kristalle aus, die sich aus $i\text{Pr}_2\text{O}$ umkristallisieren ließen. Farblose Kristalle ($i\text{Pr}_2\text{O}$), Schmp. 77 - 78°C , Ausb. 1,03 g (45,9 %).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

Ber. C 64,26 H 8,99 N 12,49 Molmasse 224,30

Gef. C 64,30 H 8,88 N 12,56 Molmasse 224 (ms)

IR (KBr): 2950, 2820, 2220, 1055 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.26-1.82 (m, 6H), 1.82-2.26 (m, 4H), 2.42-2.89 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 11/2$ Hz, 1H), 4.75 (s-breit, 1H).

Zur Isolierung des zweiten Diastereomeren wurde die Mutterlauge zunächst am Chromatotron vorgereinigt (4 mm- Platte; LM = Petrolether : Ethylacetat = 9 : 1; Fraktionen zu 20 ml). Die entsprechenden Fraktionen wurden einrotiert und am Kugelrohr destilliert. Das farblose Destillat ($\text{Sdp.}_{0,03}$ 160-165°C, Ausb. 0,44 g) wurde schließlich erneut am Chromatotron aufgetrennt (2 mm- Platte; LM = Petrolether : Ethylacetat = 9 : 1; Fraktionen zu 10 ml). Farbloses Öl, Ausb. 0,06 g (2,7 %).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

Ber. C 64,26 H 8,99 N 12,49 Molmasse 224,30

Gef. C 64,27 H 8,96 N 12,52 Molmasse 224 (ms)

IR (Film): 2940, 2820, 2225, 1090, 1070 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.35-2.47 (m, 10H), 2.47-2.85 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.74 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 3/1.5$ Hz, 1H).

N-(3,4,5,6-Tetrahydro-6-methoxy-3-phenyl-2H-pyran-3-yl)-piperidin (217)

Darstellung von Phenylmagnesiumbromid (etherische Lösung):

Unter N_2 wurden 0,60 g (25 mmol) Magnesium- Späne mit 2 ml

Et₂O bedeckt und tropfenweise mit 3,9 g (25 mmol) Brombenzol in 35 ml Et₂O versetzt (Zutropfdauer ca. 1,5 h). Anschließend wurde noch 1 h gerührt.

a) Zu 2,24 g (10 mmol) 216 (kristallines Isomer) in 30 ml Et₂O ließ man unter N₂ 20 ml (12,5 mmol) der etherischen Phenylmagnesiumbromid- Lösung tropfen. Der Ansatz wurde 24 h bei RT gerührt und dann unter Eiskühlung mit 20 ml gesättigter NH₄Cl- Lösung hydrolysiert. Die Et₂O- Phase wurde abgetrennt und noch dreimal mit 0,2 N H₂SO₄ extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden mit 2 N NaOH alkalisiert und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die CH₂Cl₂- Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeengt. Farblose Nadeln (CH₃OH), Schmp. 78,5-79°C, Ausb. 2,11 g (76,7 %).

C₁₇H₂₅NO₂

Ber. C 74,14 H 9,15 N 5,09 Molmasse 275,39

Gef. C 74,24 H 9,10 N 5,13 Molmasse 275 (ms)

IR (KBr): 2940, 2840, 1060, 1050 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.03-1.73 (m, 8H), 1.90-2.57 (m, 6H), 3.37 (s, 3H), 3.93 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 12/1 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 3.5/2 Hz, 1H), 7.17-7.63 (m, 5H).

b) Wie unter a) angegeben wurden 0,11 g (0,5 mmol) 216 (flüssiges Isomer) in 2 ml Et₂O mit 1 ml (0,625 mmol) der etherischen Phenylmagnesiumbromid- Lösung umgesetzt.

Das vom Rohprodukt aufgenommene ¹H-NMR- Spektrum ist mit dem unter a) beschriebenen ¹H-NMR- Spektrum identisch.

c) Wie unter a) angegeben wurden 0,50 g (2,23 mmol) 216 (Diastereomeren-Mischung) in 6 ml Et_2O mit 4 ml (2,5 mmol) der etherischen Phenylmagnesiumbromid-Lösung umgesetzt.

Das vom Rohprodukt aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum ist mit dem unter a) beschriebenen ^1H -NMR-Spektrum identisch.

Perhydro-7-piperidino-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7-carbonitril (cis 219 und trans 219)

Unter N_2 wurden 0,43 ml konz. HCl in 1,5 ml H_2O mit 0,50 ml (5 mmol) Piperidin neutralisiert und mit 0,79 g (5 mmol) 165 in 1 ml H_2O versetzt. Unter heftigem Rühren wurden anschließend 0,33 g (5 mmol) KCN in 2 ml H_2O zugetropft und 18 h gerührt. Dann wurde mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die CH_2Cl_2 -Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. verjagt. Der ölige Rückstand wurde ohne Erhitzen in 40 ml iPr_2O gelöst und im Eisfach aufbewahrt. Farblose Kristalle, Ausb. 0,56 g (44,4 %), Diastereomeren-Mischung.

Zur Isolierung des 1. Diastereomers wurde das rohe Öl in der Kälte mit wenig iPr_2O versetzt und mit einem Glasstab angerieben. Dabei fiel das 1. Diastereomer in Form farbloser Kristalle aus, Schmp. $132-133^\circ\text{C}$, Ausb. 0,25 g (19,8 %).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$

Ber. C 61,88 H 7,99 N 11,10 Molmasse 252,31

Gef. C 61,94 H 8,08 N 10,96 Molmasse 252 (ms)

IR (KBr): 2940, 2230, 1100, 1085 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1.27-2.01 (m, 7H), 2.11-2.89 (m, 5H), 3.36-4.64 (m, 7H), 4.69 (s-breit, 1H).

Das 2. Diastereomer ließ sich erst nach chromatographischer Trennung isomerenrein gewinnen (Chromatotron; 4 mm- Platte; LM = Petrolether : Ethylacetat = 7 : 3; Fraktionen zu 20 ml). Die Fraktionen 4-9 wurden i. Vak. abdestilliert und der Rückstand umkristallisiert. Farblose Kristalle ($i\text{Pr}_2\text{O}$), Schmp. $138-139^\circ\text{C}$, Ausb. 0,05 g (4,0 %).



Ber. C 61,88 H 7,99 N 11,10 Molmasse 252,31

Gef. C 61,90 H 7,94 N 11,14 Molmasse 252 (ms)

IR (KBr): 2935, 2220, 1130, 1110 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1.24-1.93 (m, 6H), 2.08-2.94 (m, 6H), 3.20-4.32 (m, 7H), 4.95 (d, J = 3 Hz, 1H).

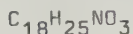
N-(Perhydro-7-phenyl-cis-4aH-pyrano[2,3-b]-[1,4]dioxin-7-yl)-piperidin (cis 220 und trans 220)

a) Unter N_2 wurden zu 3,12 g (12,4 mmol) 219 (Diastereomeren-Mischung) in 80 ml Et_2O langsam 25 ml (15,6 mmol) Phenylmagnesiumbromid (etherische Lösung; Herstellung wie bei 217) getropft. Nach 40 h wurde unter Eiskühlung mit 20 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung hydrolysiert. Die Et_2O -Schicht wurde abgetrennt und viermal mit 0,2 N H_2SO_4 extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden mit 2 N NaOH alkalisiert, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die CH_2Cl_2 -Extrakte getrocknet (Na_2SO_4) und einrotiert. Der Rückstand wurde über eine Kieselgelsäule filtriert (20 g Kieselgel; LM = Petrolether : Ethylacetat = 1 : 1). Das Filtrat wurde i. Vak. eingeeengt und der Rückstand ohne Erhitzen in 20 ml $i\text{Pr}_2\text{O}$ gelöst. Nach ca. 2 Monaten bei RT hatten

sich farblose Kristalle abgeschieden, Schmp. 105°C , Ausb. 0,56 g (15,0 %), Diastereomeren- Mischung.

Zur Gewinnung der reinen Isomeren wurde das rohe Öl (vor Kristallisation) chromatographisch aufgetrennt (Chromatotron; 4 mm- Platte; LM = Petrolether : Ethylacetat = 8 : 2; Fraktionen zu 20 ml). Zunächst wurde das cis- Isomer, dann das trans- Isomer eluiert.

cis 220: Farblose Kristalle (H_2O), Schmp. $86-87^{\circ}\text{C}$, Ausb. 0,25 g (6,6 %).



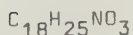
Ber. C 71,26 H 8,31 N 4,62 Molmasse 303,40

Gef. C 71,34 H 8,29 N 4,57 Molmasse 303 (ms)

IR (KBr): 2920, 1110 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1.15-1.80 (m, 6H), 2.23-2.65 (m, 6H), 3.30-4.04 (m, 4H), 4.08-4.42 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.98 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.42 (s, 5H).

trans 220: Farblose Kristalle (iPr_2O), Schmp. $99-100^{\circ}\text{C}$, Ausb. 0,13 g (3,5 %).



Ber. C 71,26 H 8,31 N 4,62 Molmasse 303,40

Gef. C 71,30 H 8,13 N 4,54 Molmasse 303 (ms)

IR (KBr): 2930, 1125, 1080 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1.05-1.82 (m, 6H), 2.12-2.61 (m, 5H), 2.77 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.30-4.25 (m, 6H), 4.42 (dd, J = 11/2 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.28-7.70 (m, 5H).

b) Unter N_2 wurden 0,08 g (0,32 mmol) 219 (1. Diastereomer) in 3 ml Et_2O mit 0,6 ml (0,38 mmol) Phenylmagnesiumbromid

(etherische Lösung) versetzt und der Ansatz dünnschichtchromatographisch überwacht (LM = CH_2Cl_2 : Ethylacetat = 9 : 1; Detektion: Jodkammer).

c) Unter N_2 wurden 0,06 g (0,24 mmol) 219 (2. Diastereomer) in 3 ml Et_2O mit 0,6 ml (0,38 mmol) Phenylmagnesiumbromid (etherische Lösung) versetzt und der Ansatz dünnschichtchromatographisch überwacht (s. b).

Nach 24 h waren die Dünnschichtchromatogramme von b) und c) identisch: Beide zeigten die Diastereomere cis 220 und trans 220.

4. Allgemeine Angaben zu den pharmakologischen Untersuchungen

4.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden benutzt: männliche NMRI-Mäuse, ein Aufzuchtstamm der Fa. SAVO-Ivanovas GmbH, Kisslegg/Allg.; Gewicht 20 - 30 g. Haltung in Gruppen von 5 - 6 Tieren in Makrolon-Käfigen (Größe 2) unter Laborbedingungen. Die Tiere wurden randomisiert und einem Licht-Dunkel-Wechsel im 12 h-Rhythmus unterworfen (8⁰⁰-20⁰⁰). Standardfutter Altromin^R und Wasser standen bis zum Versuchsbeginn zur Verfügung.

4.2. Substanzverabreichung

Die Substanzen wurden in einem Volumen von 10 ml/kg KG verabreicht. Als Träger diente physiol. NaCl-Lösung bzw. 0,5 proz. Traganth-Suspension in isotonischer Kochsalzlösung.

4.3. Statistik

Mittelwerte werden mit dem mittleren Fehler des Mittelwertes angegeben ($\bar{x} \pm S.E.M.$), ED₅₀-Werte nach Litchfield und Wilcoxon⁸⁶⁾ ermittelt. Dabei wurden die Substanzen in vier Dosen geprüft ($p \leq 0,05$).

4.4. Allgemeine Angaben zu den Prüfungen 5.6. - 5.11.⁺⁾

Als Versuchstiere wurden Ratten und Mäuse verwendet. Die Substanzen wurden als wäßrige Lösungen oder Suspensionen (unter Zusatz von Tween 80) p.o. verabreicht. Bei in-vitro-Tests wurde teilweise eine geringe Menge DMSO zur Verbesserung der Löslichkeit zugesetzt, aber nur wenn DMSO das Testergebnis nicht beeinflussen konnte.

⁺⁾ Diese Prüfungen wurden von der Fa. Panlabs, Taiwan, durchgeführt.

5. Experimentelle Angaben zu den pharmakologischen Untersuchungen

5.1. Verhaltenstest nach Irwin

Die Tiere wurden nach i.p.-Applikation der Prüfsubstanzen bis zum Exitus, sonst 1 h lang beobachtet.

Dosen: 300 mg/kg KG und 100 mg/kg KG; 3 Tiere pro Dosis.

5.2. Essigsäure-"writhing"-Test

Die als "writhing" bezeichneten typischen Streckbewegungen der Maus wurden durch i.p.-Applikation einer 0,6 proz. Essigsäure-Lösung erzeugt. 30 min. zuvor war den Tieren die zu untersuchende Substanz s.c. appliziert worden. 3 min. nach Applikation der Essigsäure-Lösung wurde für einen Zeitraum von 10 min. die Gesamtzahl der Streckbewegungen erfaßt. Aus der Abnahme der Streckreaktionen unter Substanzeinwirkung im Vergleich zu nicht behandelten Kontrollgruppen wurde die prozentuale Hemmwirkung ermittelt. ED₅₀-Werte (Abnahme der Streckreaktionen auf 50 % der Kontrollgruppe) wurden graphisch ermittelt⁸⁶⁾ (6 - 9 Tiere pro Dosis).

5.3. Prüfung auf Naloxon-antagonistische Wirkung im Essigsäure-"writhing"-Test

Die Tiere erhielten 20 min. vor s.c.-Applikation der Prüfsubstanzen 20 mg/kg KG Naloxon-HCl s.c. appliziert. Anschließende Testung nach 5.2. (6 Tiere pro Dosis).

5.4. Prüfung auf antidepressive Wirkung (Reserpin-Umkehr-Test)

6 Tiere pro Dosis erhielten 30 min. nach s.c.-Applikation der Prüfsubstanzen 40 mg/kg Tetrabenazin (gelöst in 5 proz. Ascorbinsäure-Lösung) i.p. appliziert. 30, 45 und 60 min. nach Tetrabenzingabe wurden die Tiere an einen senkrechten Stab (L = 90 cm; Durchmesser = 1,5 cm; umwickelt mit 0,2 cm starker Schnur) gesetzt und 30 sec beobachtet. Diejenigen Tiere, die sich in dieser Zeit bewegungslos verhielten, wurden als kataleptisch bewertet. Zuvor war der Grad der Ptosis beurteilt worden.

5.5. Beeinflussung der Hexobarbital-Narkose

6 Tiere pro Dosis erhielten die Prüfsubstanz s.c. appliziert. Nach 30 min. wurden 100 mg/kg KG Hexobarbital-Na i.p. verabreicht. Zwei bis drei min. p.A. ließen sich die Tiere auf den Rücken legen. Gemessen wurde für jedes Tier die Zeit (min.) vom Beginn der Rückenlage bis zu dem Zeitpunkt, an dem es selbst zweimal hintereinander wieder die Bauchlage einnahm. Die Ergebnisse wurden mit dem t-Test nach Student⁸⁷⁾ auf Signifikanz überprüft.

5.6. Beeinflussung des Cholesterinspiegels

Durch siebentägige Fütterung mit einer cholesterin- und cholsäurereichen Diät wurde bei Mäusen die Cholesterinkonzentration im Serum erhöht. Von der Prüfsubstanz wurde am 6. und am 7. Tag der Diät jeweils die Hälfte der angegebenen Dosis p.o. verabreicht. Am 8. Tag wurde die Cholesterinkonzentration im Serum bestimmt und mit der Cholesterinkonzentration (= 100 %) einer Kontrollgruppe verglichen, die nicht mit der Prüfsubstanz behandelt worden war.

5.7. Beeinflussung des HPL-Spiegels

Bei Mäusen, die wie bei Prüfung 5.6. behandelt worden waren, wurde am 8. Tag die Serumkonzentration an HPL ermittelt und mit der HPL-Serumkonzentration (= 100 %) einer Kontrollgruppe verglichen.

5.8. Prüfung auf antimikrobielle Wirksamkeit

Die antimikrobielle Wirksamkeit der Testsubstanzen wurde in vitro nach der "Standard Tube Dilution Technik" gegenüber ausgewählten grampositiven und gramnegativen Bakterien, Pilzen und Trichomonaden bestimmt.

5.9. Prüfung auf diuretische Aktivität

Bei Ratten, denen die Prüfsubstanz p.o. verabreicht worden war, wurde die renale Natrium-Ausscheidung ($\text{meq Na}^+ / 100 \text{ g Ratte}$) ermittelt und ins Verhältnis zur Natriumausscheidung unbehandelter Tiere gesetzt.

5.10. Prüfung auf antiinflammatorische Aktivität

1 h nach p.o.-Applikation der Prüfsubstanz wurde den Ratten 0,1 ml einer 1 proz. Carrageenin-Suspension intraplantar injiziert. Als Kriterium für die Wirksamkeit diente die prozentuale Verkleinerung des Pfotenödems nach 3 h.

5.11. Prüfung auf Magen-Irritationen

Die Veränderung der Magenschleimhaut von Ratten nach p.o.-Applikation der Prüfsubstanz wurde nach folgendem Schema bewertet:

	Punkte
keine Hämorrhagien oder Ulcusbildung	0
eine oder zwei hämorrhagische Stellen	1
mehrere leichte Hämorrhagien	2
schwere Hämorrhagien und Geschwüre	4
Maximale Punktzahl = 4 x 3 Ratten =	12

Literaturverzeichnis

- 1) G. Langer und H. Heimann: Psychopharmaka, S. 673 und S. 680, Springer-Verlag, Wien - New York 1983.
- 2) E. Mutschler: Arzneimittelwirkungen, S. 153, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1981.
- 3) J.S. Bindra und D.Lednicer: Chronicles of Drug Discovery, Vol. 1, S. 88, John Wiley & Sons, New York 1982.
- 4) E. Schröder, C. Rufer und R. Schmiechen: Pharmazeutische Chemie, S. 255 und S. 325, Thieme Verlag, Stuttgart - New York 1982.
- 5) G. Langer und H. Heimann: Psychopharmaka, S. 57 f, Springer-Verlag, Wien - New York 1983.
- 6) R. v.Heinzelmann: Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 9, S. 23, Academic Press, New York - London 1974.
- 7) A.A. Asselin, L.G. Humber, T.A. Dobson und J. Komlossy, J. Med. Chem. 19, 787 (1976).

C.A. Demerson, L.G. Humber und T.A. Dobson, J. Med. Chem. 18, 189 (1975).
- 8) A.A. Asselin, L.G. Humber und J. Komlossy, J. Med. Chem. 19, 792 (1976).

- 9) G.P. Ellis und G.B. West: Progress in Medicinal Chemistry, Vol. 15, S. 261, North Holland Publishing Company, Amsterdam - New York - Oxford 1978.
- 10) E. Schröder, C. Rufer und R. Schmiechen: Pharmazeutische Chemie, S. 11 und S. 171, Thieme Verlag, Stuttgart - New York 1982.
- 11) A.F. Casy und R.T. Parfitt: Opioid Analgesics, S. 215, Plenum Press, New York - London 1986.
- 12) W. Sneader: Drug Discovery: The evolution of modern medicines, S. 76, John Wiley & Sons, Chichester - New York 1985.
- 13) J. Castaner, Drugs of the future 1, 72 (1976).
- 14) K. Hillier, Drugs of the future 8, 778 (1983).
- 15) Y. Lefebvre, Tetrahedron Lett. 1972, 133.
- 16) G. Piancatelli, A. Scettri und M. D'Auria, Tetrahedron Lett. 1977, 2199.
- 17) M.P. Georgiadis und E.A. Couladouros, J. Org. Chem. 51, 2725 (1986).
- 18) D. Achmatowicz jr., P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska und A. Zamojski, Tetrahedron 27, 1973 (1971).
- 19) S.A. Sisk und C.R. Hutchinson, J. Org. Chem. 44, 3500 (1979).

- 20) N. Clauson-Kaas, F. Limborg und P. Dietrich, *Acta Chem. Scand.* 6, 545 (1952).
- 21) R. Harima, T. Misawa, T. Masatomi, Y. Shimizu, Y. Nakanaga, H. Takao und K. Kase, Japan. Kokai 77153967 (21.12.1977), C.A. 88, P 169967 y (1978).
- 22) J. Srogl, M. Janda, I. Stibor und J. Kucera, *Collect. Czech. Chem. Comm.* 38, 455 (1973).
- 23) A. Petrina, *Acta Cryst. B* 34, 3796 (1978).
- 24a) S. Torii, Japan. Kokai 77125169 (20.10.1977), C.A. 88, P 105135 t (1978).
- M. Yamashita, Y. Nakatsukasa, M. Yoshikane, H. Yoshida, T. Ogata und S. Inokawa, *Carbohydrate Res.* 59, C 12 (1977).
- b) S. Torii, H. Tanaka und T. Anoda, Japan. Kokai 7809772 (28.1.1978), C.A. 89, P 129400 x (1978).
- c) S. Torii, H. Tanaka und T. Anoda, Japan. Kokai 7812865 (4.2.1978), C.A. 88, P 169968 z (1978).
- d) M. Yamashita, M. Yoshikane, T. Ogata und S. Inokawa, *Tetrahedron* 35, 741 (1979).
- 25) P. Bartner, A.K. Mallams, G. Lukacs et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1979, 1600.
- 26) B. Fraser-Reid, A. McLean, E.W. Usherwood und M. Yunker, *Can. J. Chem.* 48, 2877 (1970).

- 27) R.U. Lemieux und N.J. ChU, Abstracts of Papers,
Am. Chem. Soc. 133, 31 N (1958).
- 28) B. Testa: Grundlagen der Organischen Stereochemie,
S. 121, Verlag Chemie, Weinheim 1983.
- 29) P. Deslongchamps: Stereoelectronic effects in
Organic Chemistry, S. 4 f, Pergamon Press, Oxford -
New York 1984.
- 30) C.R. Hutchinson, S.A. Sisk, K.C. Mattes und M.T.
Hsia, Tetrahedron Lett. 40, 3541 (1977).
- 31) J. Jurczak und M. Tkacz, Synthesis 1979, 42.
- 32) P.G. Sammes und R.J. Whitby, J. Chem. Soc. Chem.
Comm. 1984, 702.
- 33) P.D. Weeks, D.E. Kuhla, R.P. Allingham, H.A. Watson jr.
und B. Wlodecki, Carbohydrate Res. 56, 195 (1977).
- S. Torii, H. Tanaka, T. Anoda und Y. Shimizu,
Chem. Lett. 1976, 495.
- P.D. Weeks und R.P. Allingham, U.S. US 4342697
(3.8.1982), C.A. 97, P 215902 j (1982).
- 34) O. Achmatowicz jr. und P. Bukowski, Can. J. Chem.
53, 2524 (1975).
- O. Achmatowicz jr. und G. Gryniewicz, Carbohydrate
Res. 54, 193 (1977).

- 35) S. Torii, H. Tanaka und H. Takao, Bull. Chem. Soc. Japan 50, 2823 (1977).
- 36) T. Brennan, D. Brannegan, P.D. Weeks und D. Kuhla, Can. CA 1117541 (2.2.1982), C.A. 97, P 38856 z (1982).
- 37) K.Th. Wanner, Dissertation, LMU München 1983.
- 38) J. Castaner und S.S. Chatterjee, Drugs of the future 2, 294 (1977).
- 39) G.P. Ellis und G.B. West: Progress in Medicinal Chemistry, Vol 4, S. 187, Butterworths, London 1965.
- 40) C. Cheng und S. Yan: The Friedländer Synthesis of Quinolines.
In:
Organic Reactions, Vol. 28, S. 37 f, John Wiley & Sons, Inc., New York - Chichester 1982.
- 41) H.O. House, Rec. Chem. Prog. 28, 98 (1967).
- 42) G. Wittig und H. Reiff, Angew. Chemie 80, 8 (1968).
- 43) A.G. Cook: Enamines: Their Synthesis, Structure and Reactions, Marcel Dekker, Inc., New York 1969.
- 44) W.D. Gurowitz und M.A. Joseph, J. Org. Chem. 32, 3289 (1967).
- M.E. Kuehne und T. Garbacik, J. Org. Chem. 35, 1555 (1970).

- 45) H.O. Kalinowski, S. Berger und S. Braun: ^{13}C -NMR-Spektroskopie, Thieme Verlag, Stuttgart 1984.
- 46) W. Winkler, Dissertation, LMU München 1981.
- 47) S. Hünig, E. Benzing und K. Hübner, Chem. Ber. 94, 486 (1961).
- B.B. Millward, J. Chem. Soc. 1960, 26.
- 48) M.P. Cava und M.J. Levinson, Tetrahedron 41, 5061 (1985).
- 49) T.B. Rauchfuss und G.A. Zank, Tetrahedron Lett. 1986, 3445.
- 50) F. Eiden, Archiv Pharm. 293, 404 (1960).
- 51) H.O. House, L.J. Czuba, M. Gall und H.D. Olmstead, J. Org. Chem. 34, 2324 (1969).
- 52) T. Mukaiyama, K. Banno und K. Narasaka, J. Am. Chem. Soc. 96, 7503 (1974).
- 53) T. Mukaiyama, Angew. Chemie 89, 858 (1977).
- T. Mukaiyama und M. Hayashi, Chem. Letters 1974, 15.
- 54) I. Kuwajima, E. Nakamura, M. Shimizu, J. Sakata, K. Yokoyama und R. Noyori, J. Org. Chem. 48, 932 (1983) und dort zitierte Literatur.
- 55) I. Kuwajima, R. Noyori, E. Nakamura, M. Shimizu, K. Yokoyama und J. Sakata, J. Am. Chem. Soc. 99, 1265 (1977).

- 56) I. Fleming: Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen, S. 101 f, Verlag Chemie, Weinheim - New York 1979.
- 57) B. Fraser-Reid, R. Underwood, M. Osterhout, J.A. Grossman und D. Liotta, J. Org. Chem. 51, 2152 (1986).
- 58) G. Jones, Tetrahedron Lett. 1974, 2231.
- 59) K. Freter und V. Fuchs, J. Heterocycl. Chem. 19, 377, (1982).
- 60) H.N.C. Wong, Heterocycles 22, 875 (1984).
- 61) A. Pelter und B. Singaram, Tetrahedron Lett. 1982, 245.
A. Pelter und B. Singaram, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1983, 1383.
- 62) B.A. Keay und R. Rodrigo, Tetrahedron 40, 4597 (1984).
- 63) K. Gewald, Chem. Ber. 99, 1002 (1966).
- 64) E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl und W. Simon: Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit Hilfe spektroskopischer Methoden, S. H200, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1981.
- 65) A.A. Fatmi, N.A. Varidya, W.B. Ottmann und C. DeWitt Blanton jr., J. Med. Chem. 27, 772 (1984).
- 66) K. Berndt, Dissertation, LMU München 1984.

- 67) G. Baumeyer, G. Dittus und E. Müller: Methoden zur Herstellung und Umwandlung von Tetrahydropyranen, Dihydropyranen, 2H-Pyranen, 1,4-Dioxanen und 1,4-Dioxenen mit Acetalstruktur.
In:
Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd VI/4, S. 329 f, Thieme Verlag, Stuttgart 1966.
- 68) R.A.W. Johnstone und M.E. Rose, Tetrahedron 35, 2169 (1979).
- 69) F. Eiden und M. Dürr, Archiv Pharm. 312, 708 (1979).
- 70) H. Eilingsfeld, M. Seefelder und H. Weidinger, Angew. Chemie 72, 836 (1960).
- 71) F. Eiden und J. Dusemund, Archiv Pharm. 305, 324 (1972).
- 72) H. Meerwein: Herstellung und Umwandlung von Acetalen.
In:
Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd VI/3, S. 199 f, Thieme Verlag, Stuttgart 1965.
- 73) A. Plasecki, Tetrahedron 40, 4893 (1984).
A. Plasecki und B. Burczyk, J. prakt. Chem. 327, 543 (1985).
- 74) E. Mutschler: Arzneimittelwirkungen, S. 562, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1981.
B.J. Culliton, Science 194, 1395 (1976).

- 75) V.P. Arya, Drugs of the future 4, 249 (1979).
- 76) Drugs of the future 11, 108 (1986).
- 77) K. Hillier, Drugs of the future 4, 369 (1979).
- 78) C. Melchiorre, L. Brasili, D. Giardina, M. Pigni
und G. Strappaghetti, J. Med. Chem. 27, 1536 (1984).
- 79) S. Luby, Am. J. Psychiat. 61, 119 (1960).
- 80) M. Schmidt, Dissertation, LMU München 1985.
- 81) J. Yoshimura, Y. Ohgo und T. Sato, J. Am. Chem. Soc.
86, 3858 (1964).
- G. Chauviere, B. Tchoubar und Z. Welvart, Bull.
Soc. Chim. Fr. 1963, 1428.
- 82) S. Irwin, Science 136, 123 (1962).
- 83) R. Koster et al., Fed. Proc. 18, 412 (1959).
- 84) G. Zettler, K. Mahler und F. Daniel, Naunyn -
Schiedebergers Arch. exp. Path. Pharmacol. 238,
468 (1960).
- 85) in G. Kuschinski, R. Lindmar und U. Wollert: Kurs
d. Allg. Pharmakologie u. Toxikologie, Wissenschaft-
liche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1974.
- 86) J.T. Litchfield und F. Wilcoxon, J. Pharmacol.
Exp. Ther. 96, 99 (1949).
- 87) in L. Sachs: Angewandte Statistik, Springer-Verlag,
Berlin - Heidelberg 1983.

- 88) W.C. Still, M. Kahn und A. Mitra, J. Org. Chem.
43, 2923 (1978).

Lebenslauf

Bernhard Wünsch geboren am 27. 5. 1960 in Frankfurt/
Main als Sohn des Juristen Dr. Helmut
Wünsch und seiner Ehefrau Johanna, geb.
Rudolph; seit 1984 verheiratet mit
Lucia, geb. Schuch, ein Kind.

Schulbildung 1966 - 1970 Volksschulen in Planegg
und Gröbenzell
1970 - 1979 Max-Planck-Gymnasium München

Reifeprüfung 27. 6. 1979

Studium der Pharmazie WS 1979/1980 - WS 1982/1983 an der Lud-
wig-Maximilians-Universität München

2. Staatsexamen 3. 5. 1983

Praktikum Mai 1983 - Juli 1983 Institut für Phar-
mazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-
Maximilians-Universität München
August 1983 - April 1984 Mozart-Apotheke
München

3. Staatsexamen 3. 7. 1984

Approbation 20. 8. 1984

Promotion seit Mai 1984 unter Anleitung von
Prof. Dr. F. Eiden, Institut für Pharma-
zie und Lebensmittelchemie der Ludwig-
Maximilians-Universität München.

